ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1963 N° 27

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES SUR LA MOTRICITE DU GROS INTESTIN DES ÉQUIDÉS

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Michel, Antoine, Albert FOLLAIN

Né le 25 Février 1935, à Rouen (Seine-Maritime)

Président : M. LAPORTE Y., Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. LE BARS, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Salin, 16

TOULOUSE

1963

Recherches Pharmacodynamiques

sur la

Motricité du Gros Intestin des Equidés

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0020

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1963 N° 27

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES

SUR LA

MOTRICITE DU GROS INTESTIN

DES ÉQUIDÉS

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Michel, Antoine, Albert FOLLAIN

Né le 25 Février 1935, à Rouen (Seine-Maritime)

Président : M. LAPORTE Y., Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. LE BARS, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Salin, 16

TOULOUSE

1963

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

	MM.
Directeur	PONS.
Professeur honoraire	LASSERRE

PERSONNEL ENSEIGNANT
PROFESSEURS

Première Chaire - Pharmacie, Toxicologie ..... GODFRAIN.

Physique et Chimie Biologique
Pharmacie et Toxicologie

Deuxième Chaire : Anatomie des Animaux domestiques PAVAUX.

Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée

Troisième Chaire : Physiologie, Thérapeutique ..... LE BARS.

Physiologie
Thérapeutique et Pharmacodynamie

Quatrième Chaire : Histologie, Anatomie Pathologique LOMBARD.

Histologie et Embryologie
Anatomie Pathologique

Cinquième Chaire : Inspection et Contrôle des Denrées Alimentaires ..... LABIE.

Inspection des Viandes
Inspection du Lait

Sixième Chaire : Parasitologie ..... BRIZARD.

Zoologie appliquée
Parasitologie externe
Parasitologie interne
Clinique

Septième Chaire : Pathologie médicale des équidés et des carnivores ..... DARRASPEN.

Pathologie médicale des équidés et carnivores
Législation vétérinaire
Clinique

Huitième Chaire : Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour ..... TOURNUT

Pathologie Médicale du bétail et des animaux de basse-cour
Clinique
Clinique externe

Neuvième Chaire : Pathologie chirurgicale ..... PUGET.

Technique chirurgicale
Pathologie chirurgicale
Clinique

Dixième Chaire : Pathologie de la Reproduction ..... BERTHELON.

Pathologie de la Reproduction
Obstétrique
Clinique

Onzième Chaire : Pathologie des Maladies Contagieuses SAURAT.

Microbiologie - Immunologie
Maladies contagieuses - Police sanitaire

Douzième Chaire : Zootechnie ..... PONS.

Ethnologie
Hygiène
Zootechnie
Economie Rurale

Treizième Chaire : Alimentation ..... FALIU.

Botanique appliquée
Agronomie
Alimentation

CHEFS DE TRAVAUX

Maladies Contagieuses	LAUTIE, Agrégé.
Pathologie Médicale - Législation Vétérinaire	LESCURE, Agrégé.
Pathologie chirurgicale	CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction	ROYAL.
Chimie	MILHAUD.
Physiologie	FARGEAS.

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Radiologie	AUVERGNAT.
Droit vétérinaire	LINON.
Botanique	MORQUER.
Pisciculture	SECONDAT.
Agronomie	BRISEBOIS.
Economie Rurale	MONTANE DE LA ROQUE.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS

Modeste témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices que je leur ai imposés.

A MA FEMME

Bien faible preuve de mon amour pour elle.

A MES BEAUX-PARENTS

Leur soutien m'a été précieux.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. LAPORTE.

Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. LE BARS

Professeur de Physiologie, Thérapeutique et Pharmacodynamie
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire, et en nous fournissant matériel et animaux d'expérience, nous a guidé de ses conseils bienveillants.

En témoignage de l'intérêt qu'il a porté à notre travail, qu'il accepte notre gratitude et notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. DARRASPEN

Professeur de Pathologie Médicale
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Officier de la Légion d'honneur.

Qui a bien voulu faire partie de notre jury de thèse, et dont nous conserverons le meilleur souvenir.

Sincères remerciements.

A TOUS NOS MAITRES

DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE

DE TOULOUSE

AVANT-PROPOS

Les travaux que nous avons entrepris se placent dans le cadre de recherches faites au Laboratoire de Physiologie de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, sur la motricité normale et la pharmacologie du cæcum et de l'intestin grêle des Equidés.

Nos expérimentations font suite à la thèse de BARCUS qui a démontré la nature de la motricité spontanée, et ont été menées conjointement à celles de notre camarade FLORENT qui s'est attaché à décrire et à interpréter les réactions physiologiques des Solipèdes à certains produits métaboliques.

Elles ont pu être menées avec les subventions accordées par la Recherche Scientifique Vétérinaire.

Ces travaux sont le fruit d'expérimentations d'une équipe que nous voulons remercier ici.

Les graphiques obtenus sont dans les archives du Laboratoire de Physiologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

INTRODUCTION

L'effectif équin a aujourd'hui beaucoup perdu de l'importance qu'il avait autrefois; mais le temps n'est pas très éloigné où les vétérinaires redoutaient l'apparition de coliques chez un cheval. Combien de fois ont-ils pu poser avec certitude un diagnostic étiologique et entreprendre un traitement assuré dans un tel cas. Par leur fréquence, la spontanéité de leur développement, la rapidité de leur évolution et leur gravité, ce sont les maladies les plus dangereuses pour le cheval.

La pathogénie du syndrome colique n'est qu'un ensemble d'hypothèses dont beaucoup certes, concordent avec les faits réellement observés. Il n'est seulement besoin de rappeler que Roger, en 1921, reprenant les paroles de Barthez, écrivait: « Nous en sommes encore au temps où nous frappons comme des aveugles avec un bâton à la main, tantôt sur le mal, tantôt sur le malade; tant mieux si c'est sur le mal. » Il suffit de regarder la longue nomenclature de produits qui guériraient tous les cas, et les divergences d'opinion presque incroyables.

Nous nous proposons d'étudier l'action de substances à activité pharmacodynamique; nous avons réduit à quelques exemples la liste de la pharmacopée. L'aide que nous a apporté l'enregistrement graphique nous a permis de rendre compte de l'action précise des substan-

ces employées et d'éclairer un peu le problème de l'adrénaline sur l'intestin grêle de cheval, soulevé en 1950 par SIMONNET et LE BARS. De plus, les travaux menés par ces mêmes auteurs sur le mécanisme humoral de la motricité du rumen et les comparaisons entre Ruminants et Equidés ont ouvert la voie à nos expérimentations.

Nous nous sommes efforcé de considérer ce rapport sous un angle thérapeutique. Nous avons provoqué des coliques, nous en avons enregistré les différentes phases et elles ont toujours été apaisées.

PREMIÈRE PARTIE

RAPPEL DE TECHNIQUES PHYSIOLOGIQUES ET MOTRICITÉ NORMALE

Nous rappellerons tout d'abord les différentes méthodes d'étude de la motricité intestinale qui ont été employées jusqu'à ce jour. Les modifications toujours minimes apportées aux protocoles expérimentaux seront exposés. Puis nous ferons le point des résultats donnés par les travaux antérieurs. Enfin l'étude *in vitro* permettra d'approfondir la motricité des fibres lisses intestinales.

A. Méthodes d'étude

1° *Choix d'une méthode*

Depuis longtemps, nombre de physiologistes se sont penchés sur la base de ce problème. Ils ont voulu connaître le mécanisme intime et ont enregistré les réactions des organes :

— Gallien et les sacrificateurs anciens procédaient à une laparotomie large sur un animal vivant ou récem-

ment tué; les viscères étaient alors examinés *in situ* ou extériorisés.

— Dukes et Sampson [18] travaillent sur des animaux réformés qui sont anesthésiés ou qui ont subi une section de la moelle épinière avec destruction du cerveau.

— D'autres [40], voulant se rapprocher de conditions plus physiologiques, plongent les viscères de ruminants dans une atmosphère chaude et saturée de vapeur d'eau.

Mais ces méthodes, quels que soient leurs processus, sont :

— peu physiologiques : l'anesthésie a une grande influence sur la motricité des réservoirs gastriques; elle est inhibitrice chez les ruminants ainsi que chez le cheval, nous le verrons. La grande sensibilité du péritoine des équidés lors d'une laparotomie, peut entraîner une grande variation dans les résultats ainsi obtenus.

— peu précises : l'observation est insuffisante pour saisir les mouvements de trop faible amplitude ou pour en étudier tous les phénomènes, bien que Dukes et Sampson se soient aidés de la cinématographie. Ce n'est que le début bien timide d'une documentation chiffrée, comparative, analytique.

— limitées à des conditions étroites. On ne pourra modifier l'expérimentation, même par des moyens très physiologiques.

— onéreuses : chaque séance entraîne la sacrification.

Il a donc fallu remédier à tous ces défauts. Les expérimentations de Brunaud et collaborateurs [48] se font

sur des animaux anesthésiés au chloralose, qui ont, par une ouverture de leur flanc droit, un ballonnet explorateur relié à un manomètre en communication avec une capsule de Marey et un cylindre enregistreur; cette sonde est placée dans les différentes parties de l'organisme : estomac, cæcum, intestin et même dans la cavité péritonéale pour connaître l'action de la presse intra-abdominale sur la motricité des autres viscères. Ces méthodes bien qu'insuffisantes, pour les raisons énumérées ont donné de très bons résultats. Elles ont l'avantage d'avoir été une étape dans la recherche d'une « méthode physiologique ».

Howell et Cupps [23] semblent avoir été les premiers à réaliser une fistule permanente sur une pouliche percheronne de 14 mois. Mais ils n'ont malheureusement pas défini les caractéristiques ni les techniques opératoires qu'ils ont utilisées.

Signalons enfin les fistules permanentes que Le Bars et Lebrument [31], en 1953, à la recherche des influences humorales sur la motricité, réalisent sur l'âne, et celles que Simonnet et collaborateurs pratiquent sur le cæcum de lapin [24] (p. 331).

Certains auteurs [6] voulant rechercher les conditions les plus proches physiologiquement de la motricité normale, exposent les raisons de leur choix :

— éviter une perturbation du fonctionnement normal,

— animal parfaitement éveillé supportant une fistule,

— enregistrement graphique.

Les défauts de cette méthode sont de faible importance :

— les animaux s'habituent vite à une canule; ils ont vécu au moins 6 mois sans incident et en parfaite santé;

— le trouble produit par la zone de fixation est négligeable;

— l'introduction dans un organe d'un ballonnet explorateur de faible dimension par rapport à la capacité du cæcum perturbe très peu le processus physiologique.

Cette méthode est sûrement préférable à un traumatisme. HOWELL, étudiant seulement le transit des aliments, a mené à bien toute son expérimentation avec une canule assez large pour laisser le passage à deux ballons explorateurs. Seule la mise en place provoque une réaction qu'il est facile de repérer. D'ailleurs, l'imprécision concernant la situation de la sonde et l'ignorance des modalités intimes de la contraction entre autres, nous empêchent de considérer la méthode comme idéale. Dans la mesure du possible, les phénomènes normaux ont été respectés, et les résultats partiels n'ont donné lieu qu'à quelques interpolations.

2° *L'expérimentation*

L'anatomie et les projections du tractus digestif nous sont connues ainsi que les techniques opératoires développées par nos prédécesseurs [6]. Cependant, l'erreur entre le cæcum et la première portion du colon replié est très facile. Une fois l'animal couché, après l'anesthésie qui, il est utile de le rappeler, se fait à la demande, la sécurité de l'opérateur ou de son assistant oblige toutefois à fixer les membres de l'animal en extension forcée et ainsi la peau de la corde du flanc ne garde plus ses

rapports normaux. Il faut insister sur la quasi-obligation qu'il y a à pratiquer une exploration manuelle après laparotomie pour faire la diagnose différentielle de l'organe. Il y aura intérêt à prendre une canule aussi longue que possible. Les 5,6 cm proposés plus haut semblent nettement insuffisants chez le cheval, il faudrait plutôt adopter les 7 cm que nous soumet BRUNAUD [11], car le lendemain de l'opération, il est nécessaire de desserrer le pavillon mobile pour éviter la striction des tissus œdématiés, et le bouchon obturateur qui se visse sur le corps de la canule pourra alors être mis en place, ce qui est parfois difficile. Le contrôle thermométrique et l'antibiothérapie locale et générale sont indispensables pour éviter toute complication septique.

Les animaux d'expérience ont vécu en moyenne un an après l'opération et l'équipe travaillait à tour de rôle sur le lot d'ânes opérés, à raison d'une expérimentation par semaine et par animal; on évitait ainsi que les troubles métaboliques provoqués par l'injection d'une substance n'interfèrent lors d'une expérience suivante pour rendre des graphiques faussés et par là, illisibles.

Le protocole expérimental a été décrit par ailleurs [6]. Mais pour réaliser des conditions assez semblables entre elles au cours des travaux, il a été utile d'adjoindre au sphygmoscope employé un niveau d'eau; on a pu constaté que la sensibilité est maxima (et les résultats plus lisibles) quand la pression à l'intérieur de l'appareil est de 10 cm d'eau. L'enregistrement frontal a permis dans tous les cas l'inscription de la totalité d'une contraction.

La contention de l'animal — pleinement conscient et éveillé — se fait au licol. Quand il y a plusieurs injections à faire dans une même séance, il vaut mieux laisser

dans la veine l'aiguille qui est obturée par un mandrin. Ainsi il n'y a pas risque de phlébite jugulaire.

Le sujet était pris, par roulement, à un moment quelconque de la journée, mais le plus souvent de 12-13 h jusqu'au soir 19-20 h. Nous avons varié les conditions, à jeun depuis un temps plus ou moins variable, ou après un repas. Toutefois il a toujours fallu avoir comme base au moins une heure d'enregistrement avant les expérimentation pour décrire l'action d'un produit en comparant les courbes obtenues avant et après son injection.

B. Résultats

D'après les méthodes classiques d'enregistrement en physiologie, on mesure « l'intensité observée pour en étudier les variations éventuelles ». Malgré les perfectionnements apportés à l'appareillage et au processus expérimental, il a été impossible de maintenir constants certains paramètres. Ne citons comme exemples de variables que la vitesse de rotation des différents appareils, la sensibilité de la membrane de Marey, la longueur du bras de levier du stylet inscripteur. Il est arrivé sporadiquement d'orienter le ballonnet explorateur vers le haut ou le bas du cæcum. De même, lorsqu'on l'introduit dans le colon replié vers l'amont, le transit intestinal a tendance à couder à sa base notre dispositif d'enregistrement; lorsque ce phénomène se produit, nous n'enregistrons évidemment aucune variation de la motricité pendant un certain temps, la transmission étant bloquée. Par la suite, le ballonnet toujours entraîné par le transit peut de nouveau se déplier vers l'aval, ramenant au rythme normal les contractions enregistrées.

De plus, les variations de pression résultant de facteurs différents sont des variations globales. Avec les mouvements propres de la paroi de l'organe que l'on veut étudier s'inscrivent les mouvements imposés à cette paroi par l'activité des viscères voisins et par la presse abdominale due à la respiration. BRUNAUD et DUSSARDIER ont bien saisi ces phénomènes. Voulant distinguer ce qui ressort de ces différents facteurs, ils placent un ballonnet au sein des viscères dans la cavité péritonéale.

Il faut maintenant étudier l'influence plus importante des mouvements respiratoires qui semblent s'inscrire sur le graphique en même temps que les contractions intestinales. Par un enregistrement simultané un pneumographe a été couplé au sphymoscope habituel, et les pointes des deux stylets inscripteurs étaient à la verticale. Les figures 1 et 2 montrent un rythme respiratoire de 13-14 mouvements par minute quand la motricité est faible, les indentations respiratoires se superposent au tracé sans les masquer pour autant; mais lorsqu'elle est importante, l'influence respiratoire se dessine quelque peu derrière un aspect crénelé des plateaux ou de toutes petites indentations lors de la mise en tension ou de la décontraction. Lorsque le cæcum présente une contraction rapide et puissante, les mouvements respiratoires ne s'inscrivent plus sur le graphique.

Malgré tout, la lecture des tracés est relativement aisée, même lors d'ébrouements de l'animal, car cet accident ne ressemble en rien sur le graphique à la motricité intestinale. La contraction et la décontraction s'inscrivent par un angle aigu ouvert vers le bas; pour un ébrouement, le stylet trace la ligne descendante sur la marque de la ligne montante; de plus, lors des expéri-

mentations, il est facile de noter cet incident et d'en tenir compte à la lecture. L'habitude aidant, aucune confusion n'est possible.

Passer en revue les résultats obtenus par les différents auteurs sur la motricité normale de l'intestin des équidés ne serait qu'une suite fastidieuse de résultats apparemment contradictoires. Ces auteurs [6 et 12] utilisent pour désigner la même chose des mots différents. Nous emprunterons leurs conclusions, l'un d'eux nous a devancé par son expérimentation, il a avec l'aide de travaux précédents recherché une interprétation de la motricité complexe du cæcum. Nous reprendrons l'analyse succinte des mouvements de l'intestin grêle à titre de comparaison.

1° *Intestin grêle*

Les mouvements observés sur l'intestin grêle sont de deux ordres : stationnaires (variation de tonus, segmentation rythmique et mouvements pendulaires) ou propagatoires (ondes).

— Le tonus : les fibres musculaires lisses, circulaires et longitudinales, peuvent subir des variations de longueur, comme nous le montrera l'étude *in vitro*, variations si intenses que la lumière intestinale se trouve considérablement rétrécie.

— Segmentation rythmique : elle a pour effet de diviser la masse alimentaire sans amener une véritable progression des aliments, mais plutôt une oscillation provoquée par la formation d'autres contractions au milieu du segment précédent. Ces mouvements facilitent l'homogénéisation et l'absorption en même temps qu'ils

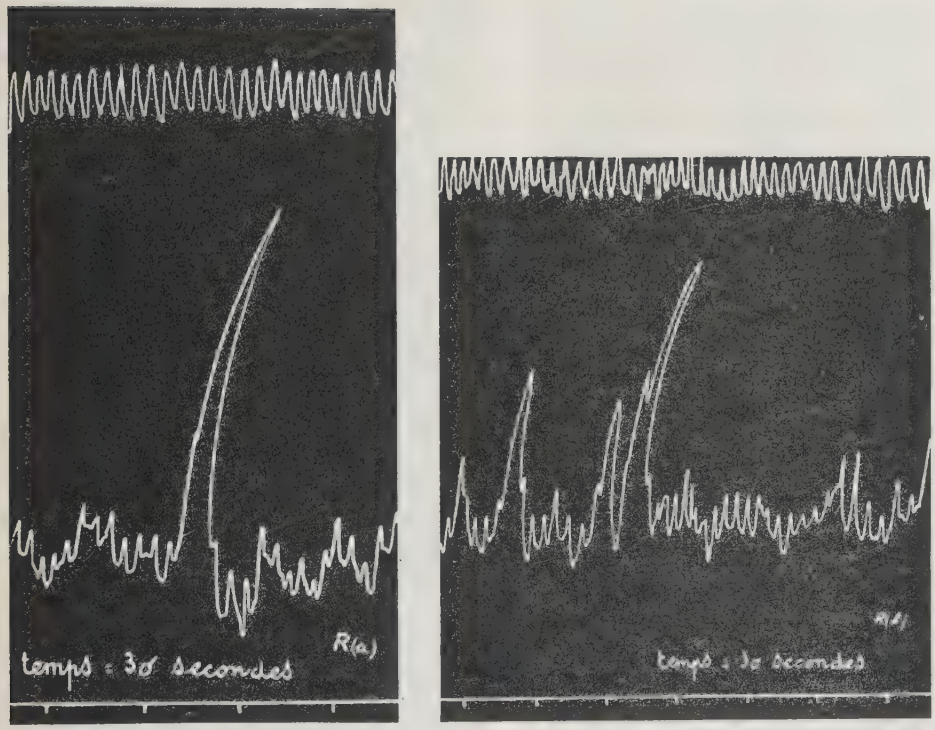

FIG. 1 et 2.

Enregistrement simultané des mouvements respiratoires et de la motricité cæcale. Mouvements respiratoires en haut

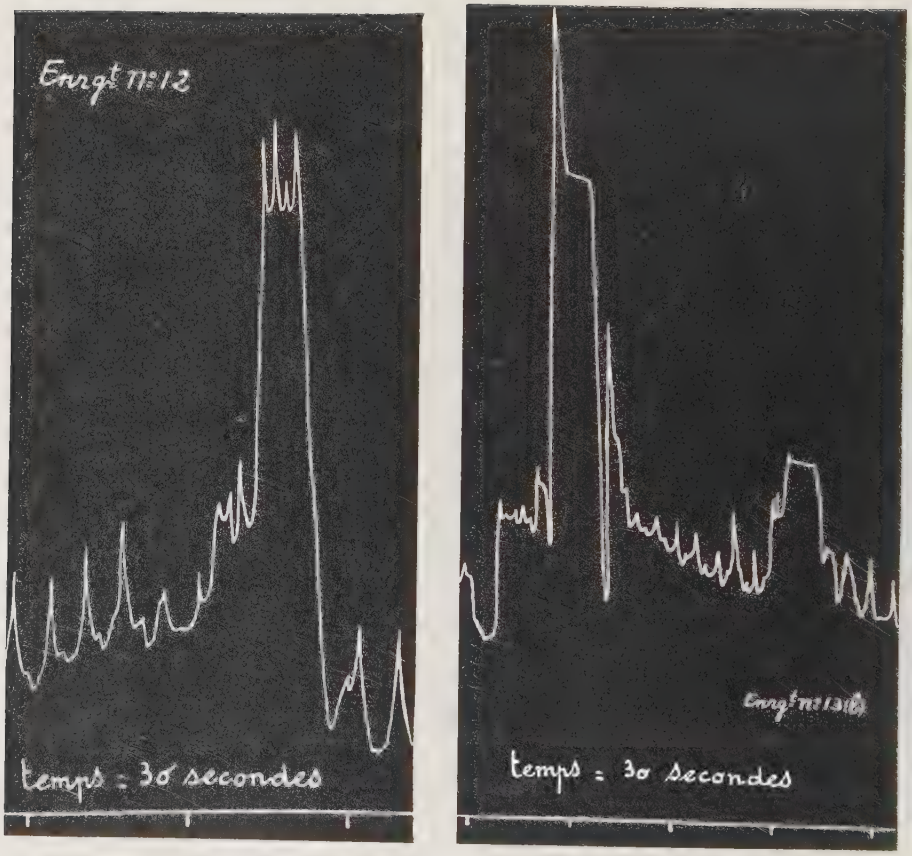

FIG. 3. — (D'après BARCUS)
Type de contractions majeures

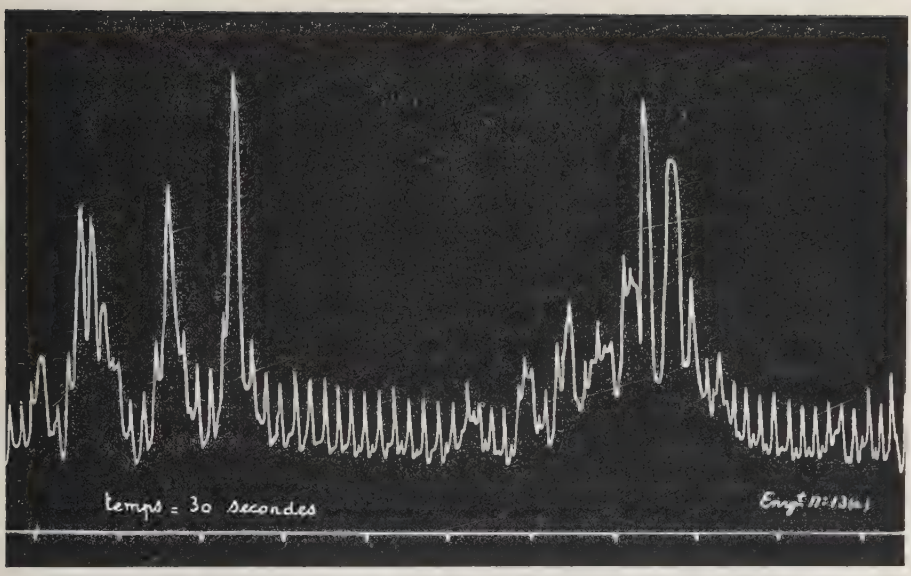

FIG. 4. — (D'après BARCUS)

Sur ce graphique on observe les 3 types de contractions, à savoir grandes, moyennes contractions et variations de tonus.

contribuent à améliorer la circulation sanguine et lymphatique.

— Mouvements pendulaires : ils sont rythmiques également, semblables à de petits *rushs* moteurs. Alternativement l'intestin se raccourcit et s'allonge sur un segment de quelques centimètres. Ce mouvement est très visible sur des fibres isolées en survie; là aussi, ces contractions semblent produire un glissement de la paroi sur le contenu digestif qui reste à peu près immobile.

— Mouvements péristaltiques : C'est une onde contractile qui se propage le long de la musculature intestinale dans le sens oral-aboral. La longueur d'intestin atteinte par cette contraction peut aller jusqu'à quelques dizaines de centimètres. Ces ondes sont plus nombreuses sur l'intestin grêle que sur le gros intestin, et selon ALVAREZ [2], certaines, chez le lapin atteint de diarrhée, se propagent sans interruption du pharynx à l'anus.

— Mouvements antipéristaltiques : COLIN a bien choisi ce terme. Ce sont des mouvements semblables aux précédents mais qui se déplacent en sens inverse, moins puissants, ils s'effacent devant une onde péristaltique.

Mais il est difficile, dans le cadre de nos expériences, de savoir le sens de ces contractions, de même leur nature n'est pas souvent précise. C'est le défaut principal de cette méthode.

2° *Le cœcum*

Le cæcum est soumis à une motricité un peu comparable, mais à la différence de BRUNAUD et DUSSARDIER qui travaillent sur des sujets anesthésiés, nous n'avons

jamais observé le cæcum au repos complet, même après un jeûne de 24 h, sauf pendant de très brèves périodes.

— Le tonus : il est stable avec de très légères variations qui parfois peuvent être périodiques donnant à la courbe un aspect en guirlande. Les points les plus hauts sont occupés par des contractions majeures.

— Les contractions dites majeures sont caractéristiques : une mise en tension et une décontraction typiquement brutales. Elles apparaissent très polymorphes, isolées ou par salves, mais irrégulièrement, sans corrélation entre leur intervalle et leur intensité. Les contractions qui composent une salve peuvent être mono-, bi-, ou polyphasiques, et la plus grande est souvent la dernière. Parfois cependant elles sont précédées d'une brève augmentation de tonus (fig. 3). Le sommet de la courbe peut être constitué par un plateau légèrement descendant, unique ou multiple selon les cas, il est alors crénelé par la composante respiratoire. Le tonus revient ensuite plus ou moins rapidement à son niveau normal, surtout lors de contractions très violentes. D'après Colin : « Dans les conditions normales, les contractions doivent être puissantes puisqu'elles sont capables de faire remonter dans le côlon des balles de plomb ou des billes de marbre que le cheval a ingérées. » Il pense que ce type de contraction pourrait expliquer l'invagination dans laquelle la pointe du cæcum s'introduit par l'orifice cæco-colique dans le côlon replié. Il n'est pas douteux qu'elles soient évacuatrices, car elles s'accompagnent de borborygmes audibles au stéthoscope et parfois de l'émission par la canule, malgré le bouchon, d'un peu de liquide venant du cæcum; leur nature péristaltique peut donc être admise.

— Les contractions de faible amplitude sont très irrégulières (fig. 4) sans rapport avec les contractions majeures sans périodicité évidente. Parfois leur amplitude augmente en même temps que leur nombre, la contraction et la décontraction sont brutales. Leur sommet est souvent aigu, parfois en plateau, rarement polyphasique. Elles semblent être purement locales; on leur a assigné un rôle de brassage des aliments et ainsi ces contractions mineures correspondraient aux segmentations rythmiques de l'intestin grêle.

L'influence du repas n'a pas sensiblement modifié les traces lors d'injection d'un médicament. En effet, nous avons expérimenté de plusieurs façons : à jeûn et après un repas. Pendant le temps de latence nécessaire à la base de nos graphiques, nous avons retrouvé les conclusions des auteurs précédents pour ce qui est du cæcum comme de l'intestin. Mais après l'injection les résultats étaient identiques, quelle que soit la période où l'animal se trouvait par rapport au repas. Nous pouvons donc croire à une prédominance de l'action du médicament et de l'automastime intestinal. C'est la raison pour laquelle il n'est pas nécessaire de tenir compte du moment du repas.

C. Motricité *in vitro*

1° *Méthodes d'étude*

Nous verrons plus loin comment nous nous sommes intéressé à l'étude *in vitro* des fibres intestinales. En ayant suivi l'exemple de techniques connues [28], des morceaux de cæcum ont été prélevés au niveau de la crosse et du corps. Deux flacons en verre fumé, assez

large de goulot, contenaient du liquide de tyrode glucosé à 1 pour 1000, bicarbonaté et refroidi 12 h en glacière (environ à 2°C).

Un des récipients servait au lavage d'un fragment de la paroi cæcale prélevée sur un cheval venant d'être abattu. Devant le choc reçu par l'organe qui passe de 35°C à 4°C, il a été préférable de mettre pour le rinçage du liquide de tyrode à la température ordinaire. Le deuxième flacon (à 4°C) permettait de le transporter en vie ralentie pendant le parcours de l'abattoir jusqu'au laboratoire. Un fragment de paroi (fibres transversales ou longitudinales) est plongé dans l'éprouvette où se trouvent 100 ml de tyrode maintenus à 38°C et oxygénés.

On peut signaler qu'après le retour de l'abattoir et un séjour de 24 h en glacière, le fragment utilisé selon les mêmes méthodes pouvait être facilement excité avec de l'acétylcholine. Lavé, il reprenait une motricité spontanée, moins importante certes, mais effective.

L'addition d'acétate de sodium, normal dans le sang des herbivores, dans le liquide de tyrode à 50 mg par litre, n'a pas donné les résultats escomptés. On notait au contraire une diminution de la sensibilité.

Il faut insister sur le rinçage entre deux expériences : il nécessite au moins 3 à 4 lavages avec un intervalle minimum de 5 à 10 mn entre chaque opération.

2° *Résultats*

Avec les précautions énumérées, l'automatisme cæcal va se manifester, avec un maximum de sensibilité, au bout de 1 heure. Il est parfois utile que le fragment reçoive une excitation extérieure (variation du niveau

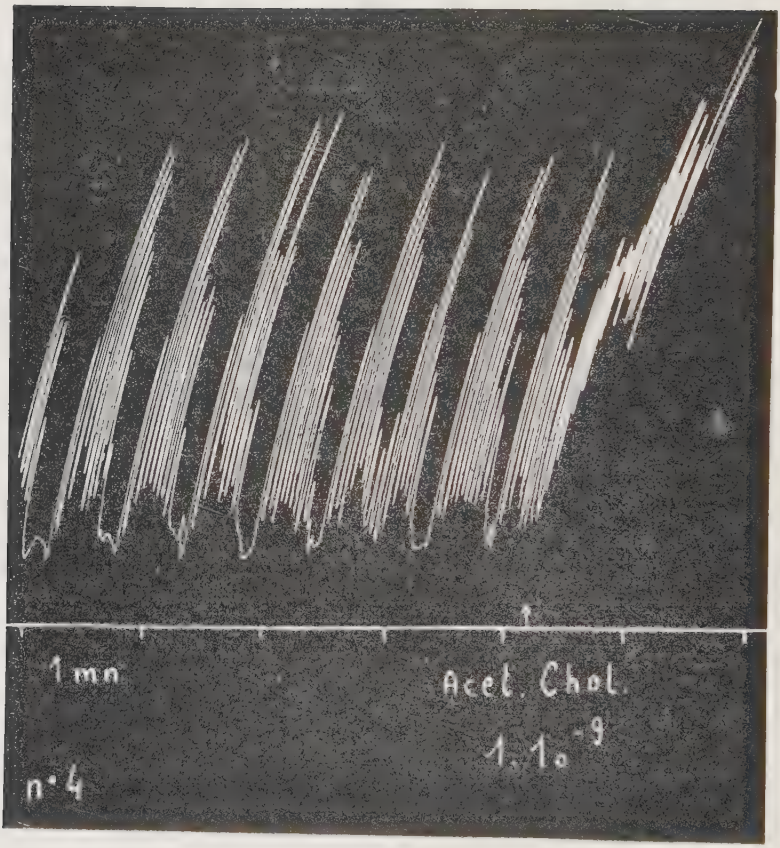

Fig. 5.

Type de motricité cæcale donnée par des fibres longitudinales
in vitro
Action de l'acétyl choline

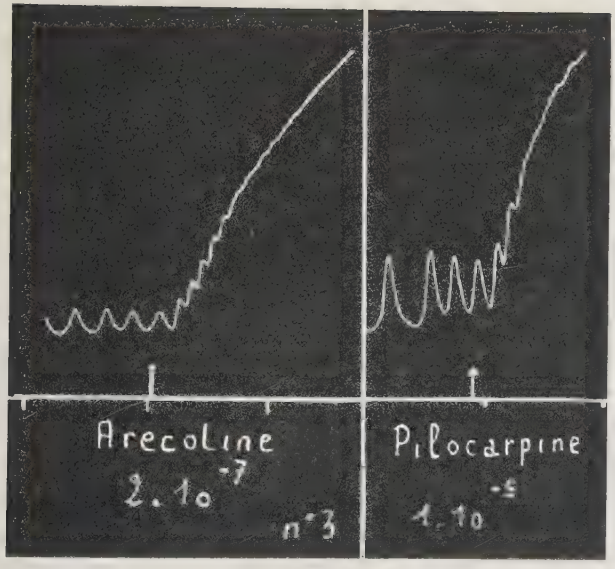

Fig. 6.

Type de motricité cæcale donnée par des fibres transversales *in vitro*

dans l'éprouvette, brusque surcharge) ; il débute par une contraction ample, produit une série de contractions désordonnées qui ne se régularisent qu'après 3 ou 4 lavages. Si la courbe est irrégulière, on observe une certaine périodicité dans la variation de l'amplitude. On peut considérer que la fréquence des contractions reste identique à elle-même, dans les conditions de durée d'une même expérience qui peut s'étager sur 8 h si l'on prend la précaution de renouveler très fréquemment le milieu dans lequel séjourne l'intestin, et de rester dans les modalités favorables de température et d'oxygénation.

Sur la figure 5 les amplitudes maxima se situent entre deux lignes parallèles, mais les amplitudes de chaque contraction sont très irrégulières et leur succession est imprévisible. Dans le cas présent, les salves comprennent 8 ou 9 contractions avec une régularité remarquable, et ceci pendant tout le temps qu'a duré l'expérience. Le repos entre chaque salve est assez constant bien qu'entrecoupé parfois par l'amorce d'une contraction.

Mais le plus souvent, l'automatisme fait inscrire une succession de contractions du type sinusoïdal (fig. 6) dont l'amplitude est régulière et les sommets compris entre deux lignes parallèles et horizontales lors de motricité spontanée. La fréquence est beaucoup plus faible que dans le premier type.

La courbe donnée par un fragment d'intestin qui a séjourné à la glacière ressemble à une sinusoïde irrégulière, de plus faible amplitude et de fréquence variable.

Lors d'une expérimentation, des contractions ne semblaient pas avoir de périodicité. C'était plutôt des salves

de 2 ou 3 contractions qui se succédaient; la première, la plus importante, a une amplitude constante alors que la ou les suivantes sont plus faibles.

Ni la diversité des chevaux, ni les hasards du retour au laboratoire ne peuvent expliquer ces trois types de contractions, puisque le prélèvement a toujours été fait sur la crosse du cæcum, en face de la valvule iléo-cæcale. Mais on a pu ensuite monter sur le myographe des fibres longitudinales et des fibres transversales selon notre désir. On a alors constaté que les contractions de type salve sont caractéristiques des fibres longitudinales du cæcum de cheval tandis que les sinusoïdes ne sont produites que par les fibres transversales.

3° *Interprétation*

Rappelons simplement que les différents mouvements de la paroi cæcale sont divisés en stationnaires et en propagatoires.

— La variation de tonus : c'est la contraction lente par changement de longueur des fibres lisses. Les expériences ne pouvaient durer assez longtemps pour observer ce phénomène. En effet, dans le faible volume de la cuve, le fragment risquait de s'auto-intoxiquer entre deux lavages.

— Les mouvements de segmentation rythmique sont faibles et fréquents et font partie des mouvements dits mineurs ou mouvements de brassage et de sacculation. Ne peut-on pas rapprocher ces contractions de celles vues *in vitro* : petites, d'aspect sinusoïdal, de trop faible amplitude pour avoir une action motrice, sans à-coup, ni phase de détente ?

— De la figure formée par les contractions par salve vient le nom de mouvement pendulaire. Si on rejoint par une ligne le sommet des contractions, on a une courbe caractéristique d'un tel mouvement. On peut concevoir que les fibres longitudinales ont leur action qui s'ajoute, se superpose et interfère avec celle des voisines et l'œil peu exercé à distinguer les subtiles variations de la somme des contractions de l'intestin entier va observer une sorte de balancement qui semble produire un glissement de la paroi.

Si la technique des organes isolés est commode pour l'expérimentation, elle ne permet pas de conclure avec certitude sur la motricité de l'organe ayant conservé ses connexions vasculaires et nerveuses, mais elle est un appoint non négligeable.

Voici rappelés les travaux antérieurs, leur mise au point et tout ce qui a servi de base à notre expérimentation proprement dite. Nous allons maintenant considérer la pharmacologie de la fibre du gros intestin des Equidés.

DEUXIÈME PARTIE

PHARMACOLOGIE DE LA FIBRE LISSE

Avant d'exposer les résultats obtenus il faut faire quelques restrictions, des réticences viennent des points suivants :

— chaque médicament a été l'objet d'un nombre d'essais trop restreint;

— la traduction des résultats est délicate;

— la réaction du cheval malade n'est peut-être pas superposable à celle de nos animaux d'expérience. Lors d'études sur le chlorure de baryum, CANIVET, en 1946, note de telles différences dans la réaction du cheval à ce médicament, qu'il propose d'utiliser ce produit à des fins de diagnostic : « Lorsque l'animal présente une période de calme à la suite d'une crise de colique, poser un diagnostic. Si le sujet n'est pas guéri, vous déclenchez une crise généralement légère et dans ce cas vous avisez. Mais si après l'injection, l'animal ne manifeste aucune douleur ou à peine une légère inquiétude, vous pouvez quitter votre malade qui ne mérite déjà plus ce nom : il est guéri... »

C'est pourquoi nous essaierons de transcrire nos résultats malgré leurs imperfections (ils permettront de faire *voir* sur les graphiques les réactions de l'animal), de leur donner une signification possible, mais nous ne sortirons pas de leur limite au delà de laquelle l'extrapolation est hasardeuse.

Dans cette deuxième partie, nous verrons le comportement de l'animal normal, éveillé et debout. On pourra approfondir les réactions intimes de la fibre lisse et l'antagonisme qui oppose le cæcum et l'intestin grêle, quant à leur attitude devant certains corps comme l'adrénaline.

1. Étude in vivo

Il n'est pas utile de rappeler l'antagonisme des deux systèmes ortho- et parasympathique. Mais à leur action propre sur la tunique musculaire, s'ajoutent les effets inverses sur les muscles sphincteriens pylorique, iléo-cæcal, anal, vésical, tandis que l'orthosympathique agit sur leur contracture. Cette action se fait par la libération au point de jonction nerf-muscle d'un médiateur qui caractérise les fibres cholinergiques et adrénergiques.

L'équilibre des deux systèmes aboutissant à l'état normal de l'organisme peut se rompre et donner naissance à deux états pathologiques opposés : l'atonie et l'exagération des contractions. Ainsi s'expliquent les effets de la vagotonie et de la sympathicotonie.

Ces expérimentations sur l'animal vivant se réduiront à approfondir l'action d'une dizaine de corps que l'on pourra classer grossièrement en activateurs et en inhibiteurs. Ces mots sont préférables à ceux d'exitants et de

paralysants qui sont inexacts dans certains cas. En effet, les médiateurs chimiques assurent la transmission de l'influx nerveux à la jonction nerf-réacteur et chaque tissu ou organe réagit selon sa nature.

Parmi les activateurs, tous sont parasympathicomimétiques. Dans les inhibiteurs, ont été choisis un parasympathicolytique, des spasmolytiques puis un dérivé magnésien de la méthionine dont le rôle est considérable dans la nutrition en raison de son action protectrice sur la cellule hépatique. Un chapitre spécial sera affecté à des recherches sur l'adrénaline. C'est un corps sympathomimétique, donc inhibiteur, mais certains auteurs ont découvert qu'il entraînait la contraction de l'intestin grêle.

Pour éviter une destruction et une dose trop forte, pour avoir un temps de latence plus court, tous les produits employés ici seront injectés par voie veineuse.

A) *Activateurs*

1° *Acétyl-choline :* C'est une substance organique normalement présente dans le sang. Il semble qu'une provision de choline soit toujours disponible en vue de sa transformation en acéthylcholine suivant les besoins. Lors du passage de l'influx nerveux elle est formée dans les synapses, et aussitôt métabolisée et détruite par la cholinestérase. C'est pourquoi il ne faut s'attendre à voir un effet parasympathomimétique très suivi. Nous verrons plus loin les associations qui sont recommandées pour accentuer son action.

Le graphique ne nous donnera pas l'explication mais le résultat précis.

L'effet d'une injection intraveineuse étant brutal, il faut préférer une faible dose.

90 secondes après l'injection, on observe une contraction majeure un peu plus grande (fig. 7), puis toute une série de contractions mineures. Les premières n'ont pas leur fréquence modifiée mais leur amplitude augmente d'environ 20 %. Elles ont toutes une mise en tension caractéristique. Le tonus remarquablement stable fait ici une ascension ponctuée par 7 à 10 indentations représentées par la composante respiratoire. Les contractions sauf la première, sont toujours monophasiques, à sommet toujours aigu. Ce sont surtout les contractions mineures qui semblent touchées par l'action de l'acétylcholine, leur fréquence augmente mais aussi leur amplitude (de 30 %). Toutefois dans tous les graphiques obtenus, leur disparition est presque totale au bout de 7 à 15 minutes. Mais après 30 minutes la motricité se manifeste comme auparavant, les contractions majeures encadrant les mineures avec une fréquence semblable. On peut considérer alors l'équilibre rétabli entre les deux systèmes ortho et parasympathique.

D'autres auteurs [44] emploient l'acétylcholine curativement mais en injection sous-cutanée, « 5 cc à 10 % » renouvelés toutes les deux à six heures. L'action, dit-on, n'est pas brutale, le ptyalisme est faible, le péristaltisme est simplement réveillé, mais les injections doivent être répétées souvent. La dose proposée qui paraît très forte est en réalité considérablement diminuée par la diffusion du produit et par sa destruction juste suffisante pour justifier son action. Pour éviter la scission de la molécule il suffit d'inactiver la cholinestérase; déjà Harvey [2], en 1934, avait recommandé l'association avec l'arécoline

ou l'ésérine. On sait que la physostigmine potentialise l'acétylcholine.

2° *Ésérine :*

a) Son action propre. Elle amène une élévation du tonus intestinal tout en supprimant comme l'arécoline, les contractions rythmiques qui sont toujours respectées par la pilocarpine. Ainsi par des fortes doses on aboutit à une ténanisation de l'intestin qui amène une anémie accentuée, ce qui est recherché pour lutter contre la congestion.

Avec 2 mg, il se produit au bout de 3 minutes une grande contraction qui sort du champ du graphique, en général deux fois plus forte que les précédentes, puis toutes les 3 minutes une contraction majeure dont l'amplitude diminue progressivement, monophasique avec peu ou pas de mise en tension. Les contractions mineures sont pratiquement absentes.

A 5 mg, le temps de latence n'est plus que de 30 secondes. Cette dose semble avoir une action plus soutenue car la contraction majeure qui suit n'a pas une amplitude très grande, mais le stylet inscrit au contraire un sommet en plateau descendant et une lente revenue au niveau initial. Les contractions mineures ont disparu et on observe de lentes variations de tonus, légères mais assez rapides : une toutes les 20 secondes.

La dose de 20 mg, excessive pour une thérapeutique, va permettre de pousser à l'extrême les variations. Le temps de latence minimum a déjà été obtenu avec la dose précédente : 30 secondes. Mais le mouvement qui se dessinait prend encore plus de vigueur.

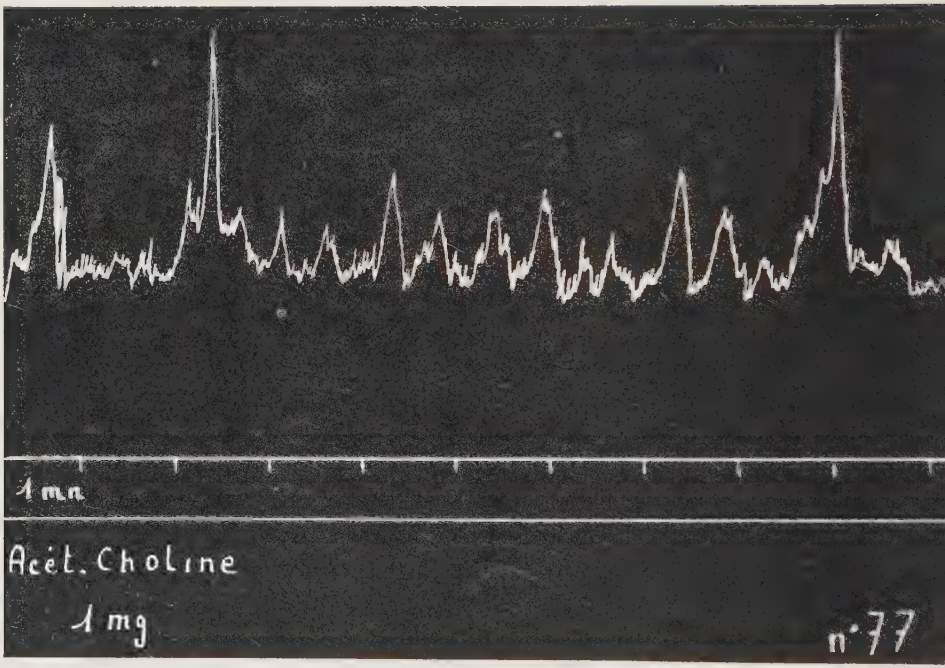

Fig. 7.

Action de l'acétylcholine sur la motricité du gros intestin

Les contractions majeures qui étaient au nombre de 9 pour 10 minutes avant l'injection se rapprochent et leur fréquence passe à 1,5 par minute, tandis que leur amplitude diminue de 35 à 28 puis à 20 mm. Leur forme très aiguë devient plus ouverte vers le bas, mais toutes sont pointues, monophasiques, non crénelées, sans plateau.

Quant aux contractions mineures, leur période varie de 0,55 à 0,77. Elles diminuent d'intensité et d'amplitude qui passe de 23 à 18 puis à 12 mm. Au bout de 15 minutes, elles disparaissent et le tracé est fait par de très faibles variations de tonus qui interfèrent avec la composante respiratoire dont les indentations sont très rapprochées : 2,5 fois plus, ce qui traduit une augmentation du rythme. D'ailleurs, 3 minutes après l'injection, l'animal commence par mâchonner dans le vide ce qui montre son anxiété puis se dandine sur son train postérieur, la respiration devient maintenant haletante et semble entrecoupée de soubresauts. En 5 minutes, il tremble des flancs et des anconés, les muscles du cou puis la lèvre intérieure sont atteints. Au bout de 7 minutes, il défèque. Il recommencera à trois reprises à des intervalles de 3 à 4 minutes. Au début les crottins sont bien enrobés, à l'état normal, mais ils sont évacués avec un liquide brun, sale, rougeâtre. Ensuite le sujet émet des déjections non tassées semblables à des excréments très liquides de bovins, d'odeur nauséabonde. On peut cependant remarquer de nombreux grains d'avoine non digérés. L'animal était, dans ce cas-là, mis à jeun depuis la veille au soir, alors que l'expérience commençait à 13 heures. En 20 minutes environ, un jet liquide sortait de l'anus et nécessitait l'emploi d'un calmant.

b) Effets sur les injections d'acétylcholine. L'étude de plusieurs combinaisons serait fastidieuse. Il serait préférable de la réduire à trois exemples en ne faisant varier que la quantité d'ésérine. L'injection de 0,4 mg d'acétylcholine suit celle de physostigmine à 2 minutes d'intervalle.

Un mg d'ésérine suivi de l'injection de 0,4 mg d'acétylcholine amène toutes les 4 minutes des contractions majeures de plus en plus soutenues, mais comme toujours dans ces cas-là, la hauteur en est diminuée de 10 %, si bien que la dernière qui se produit à la 13e minute présente en même temps qu'une mise en tension très nette, son sommet avec un léger plateau descendant suivi d'une contraction biphasique, qui correspond à un effort de défecation sans résultat. Il n'y aura une autre contraction majeure que 10 minutes plus tard. Quant aux contractions mineures, elles ne semblent pas avoir subi une grande variation, sinon une légère diminution d'amplitude et de fréquence. Le sujet ne présente aucune réaction extérieure.

Si on augmente la dose d'ésérine à 5 mg, 2 mn avant l'acétylcholine, au bout de 30 secondes, cinq contractions mineures se succèdent assez rapidement puis vont se mêler aux contractions majeures pour finalement disparaître au bout de 10 minutes. A ce moment, l'animal évacue des excréments semblables à ceux obtenus lors d'injection de 20 mg d'ésérine seule. Il ne présente pas de phénomènes douloureux : aucun muscle ne tremble, pas de sueur, la respiration est normale, peut-être un peu plus profonde. L'animal est très calme, ce n'est qu'au bout de 35 minutes qu'il commencera à s'agiter légèrement. Les graphiques ne fournissent aucune explication

de ce phénomène, car au cours de ces légères coliques on ne note aucune hypermotricité. Les contractions majeures se régularisent : pendant la période d'action elles se répétaient toutes les minutes, leur fréquence diminuera à 1 toutes les 4 minutes, puis elles disparaîtront en devenant de plus en plus petites ; par exemple, à la 5e minute, l'amplitude est de 35 mm, elle est de 17 mm à la 18e minute, 14 mm à la 40e minute, 10 mm après une heure. Comme nous l'avons vu plus haut, elles deviennent moins pointues mais plus soutenues. Un léger plateau, parfois crénelé apparaît en leur sommet. Quelques-unes sont bi- ou triphasiques, d'autres ont une décontraction entrecoupée par des indentations et quelques mises en tension. Tout ceci, sans aucune périodicité. Finalement au bout de 70 minutes, on ne peut plus voir que la composante respiratoire inscrite par une dentelure irrégulière, accidentée d'une variation de tonus de faible intensité. L'atonie du gros intestin est manifeste. Lorsque l'on veut traiter une stase par le procédé ci-dessus, ne pourrait-on pas craindre de voir s'établir un arrêt du transit, au bout d'une heure ?

Entre les deux doses proposées pour la potentialisation, un intermédiaire a été essayé : 2 mg. Le processus du début est à peu près identique. Une latence de 30 secondes précède une petite contraction majeure, puis après une minute le stylet sort du champ graphique, et pendant 25 minutes on va assister à une série de grandes contractions, d'amplitude double de celles avant l'injection ; elles seront espacées en moyenne de 4 minutes. Mais au bout de ce temps d'action, elles vont reprendre leur rythme primitif tout en gardant leur amplitude. Ce n'est qu'une reprise plus appuyée de l'automatisme intestinal.

Il semble que ces conditions soient suffisantes pour guérir une atonie digestive. De telles doses sont le résultat de tâtonnements. Il faudrait les transposer sur des équins plus lourd, car le poids des animaux d'expérience ne dépassait pas 250 kg; et peut-on entrevoir une proportionalité dose-poids ?

3° *Vératrine :*

Ce produit amène une augmentation du nombre des contractions mineures donc du brassage.

Pendant 15 mn (après l'injection) les contractions majeures n'ont pas un rythme plus grand, leur amplitude diminue un peu, leur forme est identique.

Avec 5 mg de vératrine, les contractions mineures qui étaient auparavant au nombre de 10 (pour 15 mn) passent à 23. Si leur amplitude ne change pas, leur durée augmente comme les nombres 1 et 1,5, et ce qui est assez rare on observe une mise en tension.

A 10 mg l'effet s'accentue. On compte maintenant 30 contractions mineures (en 15 mn). On va même constater la succession sans interruption de ces contractions, et la respiration qui n'est pas altérée ne vient pas interférer avec elles. Leur durée est deux fois plus grande, mais l'amplitude tend à diminuer.

Au bout de 20 mn, l'âne a émis des excréments normaux bien qu'il se soit déjà vidé 1 h 30 auparavant. Après cette évacuation les contractions mineures semblent laisser la place aux contractions majeures (une par minute).

4° *Arécoline :*

Elle a la même action que l'ésérine quant à la suppression des contractions rythmiques. Elle aboutit également à la tétanisation de l'intestin. Brunaud et Dussardier [12] l'avaient déjà bien étudiée. Sur un organe qui n'est le siège d'aucun automatisme et à tonus très stable. 10 mg d'arécoline font apparaître des contractions, 5 en 10 mn puis font monter progressivement le niveau de l'enregistrement.

Avec 20 mg (pour 200 kg environ) l'action est très brutale. En 15 secondes il y a une très rapide montée du tonus : 7 à 10 mn sur le graphique et la variation atteint 70 mm. Il semble que le gros intestin soit l'objet d'une pression très élevée entrecoupée de dépressions. Le stylet inscrit des allers-retours très rapides (36 en 1 mn) qui balaient littéralement le graphique. C'est le seul prodome d'une chute brutale de l'animal, les antérieurs écartés, les postérieurs réunis ; il se débat très violemment et finit par se coucher. Affecté d'un ptyalisme abondant et d'une hyperhydrose prononcée sur les faces latérales de l'encolure et sur les oreilles, il n'arrive pas à se relever malgré l'aide qu'on lui apporte. La tête allongée antre les antérieurs, il est très abattu, le faciès crispé. Au bout de 15 mn, le rythme respiratoire est de 55 mouvements par minute, mais l'intestin n'est le siège d'aucune contraction déchiffrable sur le graphique. Sous l'influence d'un spasmolytique, on notera qu'une demi-heure après, il y aura 30 inspirations par minute. L'arécoline passe pour avoir une action assez fugace : si elle est régulière, l'hypertonicité qu'elle amène est brève. Le tonus est revenu à sa valeur initiale en 8 à 10 mn. Malheureusement son action

déprimante sur l'appareil cardiovasculaire empêche un large emploi.

Quant un herbivore est atteint d'atonie digestive, les aliments intestinaux subissent sur place une fermentation et une digestion cellulosique avec production de gaz qui ne peuvent ainsi s'évacuer. La distension consécutive se fait sentir le plus souvent sur le cæcum qu'il est parfois utile de ponctionner. Il n'est pas rare de remarquer qu'alors l'animal est en voie de guérison. Si cette thérapeuthique n'est pas couronnée de succès, on a à sa disposition des produits dont l'action est complexe. On a employé le chlorure de baryum; son efficacité n'est pas discutée, mais son inocuité n'est pas admise par tous. Les accidents de phlébites, les syncopes cardiaques, les déchirures ou volvulus qu'il entraîne exige un rejet sans appel. Mais tous ont leur inconvénient. L'acétylcholine est trop fugace, l'ésérine engendre des tremblements musculaires inquiétants et impressionnants sur des sujets doués d'une hypersensibilité imprévisible. Leur action simultanée doit obéir, pour avoir le maximum d'efficacité, à des appréciations correctes du poids de l'animal. La vératrine exige des doses fractionnées. Cependant l'ésérine par son action sécrétoire sur le tube digestif remédierait à la défaillance des glandes intestinales qui selon certains auteurs [37] expliquerait les phénomènes d'auto-intoxication. Ces accidents peuvent évoluer concurremment avec une fourbure allergique et toxique.

Quoiqu'il en soit, une atonie ne résiste pas à l'une des quatre dernières médications qui doivent être employées avec précaution.

B) *Inhibiteurs*

Ils contrarient un hyperperistaltisme pathologique. Ceux choisis ici ont été étudiés sur des animaux qui avaient reçu des doses assez élevées de contracturants. Des travaux en cours à l'École Vétérinaire de Toulouse, sur la modification apportée au transit intestinal par la régulation de certains métabolites (Florent, thèse en préparation, Toulouse), ont permis d'augmenter le peristaltisme et de déclencher des crises de colique. Les modalités expérimentales seront évoquées au fur et à mesure.

1° *L'atropine.*

C'est un paralysant électif du parasympathique. Dianelopolu [16] montre son caractère amphotrope selon la dose injectée et suivant le tonus de chacun des deux systèmes ortho et para. Son action s'effectue en deux temps, excitant le vague avant de l'inhiber. Selon certains [44] à dose légère, elle peut stimuler le plexus d'Auerbach et déterminer une augmentation du péristaltisme; généralement elle le modère. Ils admettent que l'atropine peut réveiller un intestin parésié et par contre combattre la constipation résultant de la contraction exagérée et durable. Seule ici, la deuxième proposition peut être expérimentée: les coliques déclenchées par une hyperglycémie non physiologique ne résistent pas à l'atropine employée à raison de 3 mg (pour 180 kg). Il s'ensuit une absence totale de contractions qui peut durer plus de 2 heures.

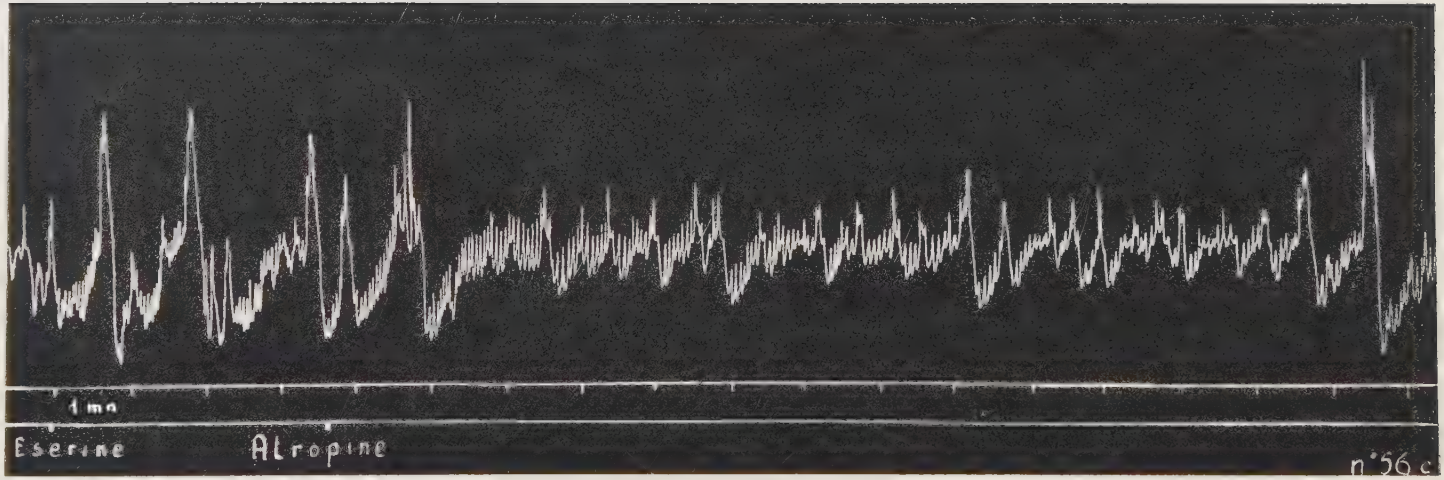

FIG. 8.

L'atropine inhibe l'hypermotricité causée par l'ésérine

Nous avons vu l'action de l'ésérine : avec 10 mg, l'animal au bout de 15 mn émet des crottins assez durs dans un liquide marron teinté de sang. 4 mn après, on injecte 3 mg d'atropine. Le temps de latence d'environ 75 s se termine souvent par une contraction majeure, de forme particulière et inusitée. La mise en tension est progressive, la contraction est polyphasique (fig. 8), la décontraction est prononcée et le stylet revient lentement au tonus initial. La première contraction majeure suivante ne se produira qu'au bout de 14 mn, elle est plus forte, d'allure comparable. Il arrive qu'elle précède une défécation de crottins mous, à peine formés. Les indentations respiratoires qui s'étaient rapprochées, s'espacent pour revenir à un rythme normal. 16 mn après la première injection d'atropine, on en fait une deuxième de 2 mg, et l'on peut considérer que vu la ténacité de ce produit que nous verrons plus loin, les doses s'ajoutent. Les contractions majeures disparaîtront totalement jusqu'à la fin de l'expérience (1 h 30). Les contractions mineures qui subsistent vont s'atténuer rapidement. Il semble qu'elles vont alors se confondre avec des variations de tonus dont le sommet est occupé par une faible contraction; elles décroissent peu à peu pour disparaître au bout de 10 mn. Seule s'inscrit régulièrement la composante respiratoire dont l'amplitude diminue progressivement.

La dose totale de 5 mg semble donner les résultats escomptés. Injectée en une seule fois (toujours après 10 mg d'ésérine) le temps de latence est réduit de moitié; inhibition totale de toute contraction majeure, quelques contractions mineures de faible amplitude sont irrégulièrement espacées. La respiration dont le rythme avait

augmenté de 60 % reprend sa fréquence initiale en moins de 4 mn.

En doublant les doses des deux produits antagonistes (20 mg d'ésérine et 1 h 30 plus tard 10 mg d'atropine) la motricité cæcale se régularise. L'hyperperistaltisme anarchique du tube digestif paraît avoir épuisé l'animal. A la différence de ce que nous avons vu plus haut, ce sont les contractions mineures qui en général disparaissent après un temps de latence de 1 mn. Le tonus dont les variations étaient des plus irrégulières se stabilise remarquablement. Seules subsistent les contractions majeures; leur fréquence diminue dans le rapport 7 à 3 pour revenir au rythme normal; leur amplitude est inchangée.

Est-il besoin de souligner que ces résultats probants sont un peu arbitraires ? L'atropine inhibe l'action de l'ésérine, l'inverse ne se produit pas; nous en verrons une explication. Avec 10 mg d'atropine la motricité n'a pas repris normalement 24 h après, c'est justement là, dans cette persistance que réside le danger de l'emploi [47]. L'étude *in vitro* confirmera cette crainte.

L'atropine produit un effet primaire, celui qu'on recherche. Elle lève le spasme, mais sa ténacité va entraîner secondairement une atonie de tout le segment digestif. Normalement l'organisme pourrait réagir contre cela, mais n'oublions pas que pathologiquement, l'intestin est en état de moindre résistance. Il est l'objet d'une altération même reversible, son fonctionnement sera donc perturbé. De même, l'appareil circulatoire véhicule des produits toxiques élaborés par le contenu intestinal et qui ont imprégné et lésé en passant la cellule musculaire dont la sensibilité sera modifiée. Malgré les résultats satisfaisants enregistrés ici, ces considérations renforcent une

appréhension justifiée. Il ne faut pas, après des coliques dues à des spasmes créer une atonie et une surcharge. Il semble que ce soit dans la dose utilisée qu'il faut voir le risque. Alors que Van Den Eeckhout [50] préconise 20 à 50 mg et même 100 mg, d'autres auteurs [49 et 44] préfèrent 1 cg qui donne « le maximum d'effet avec le maximum de sécurité ». La meilleure solution paraît être fournie par Robin qui fait 5 mg mais ajoute 20 cg de morphine.

2° *Les calmants.*

Bouley considérait l'épuisement nerveux comme la cause unique de la mort dans les coliques du cheval. Dupuytren découvre que l'hémorragie de la sensibilité brouille toujours le jeu normal du système nerveux viscéral. Les mouvements désordonnés qu'effectue l'animal peuvent aboutir à une torsion intestinale fatale alors que la crise primitive de coliques était sans doute grave mais curable. Ayant perdu tout instinct de conservation, un cheval peut en se débattant se laisser tomber brusquement et être victimes de fractures elles-mêmes fatales. Charton [15] rapporte l'expérience de Lennander qui insufle sur 40 cm une anse de cheval resséquée en relation avec le mésentère. Le sujet manifeste des signes de douleur violente qui disparaissent dès que l'anse est dégonflée. La guérison arrive par évacuation des gaz, soit par ponction, soit sous forme de flatulences ou par un inhibiteur de la douleur déjà utilisé par Brion [10] : la novocaïne. Gratzl [20] préconise un produit similaire pour apaiser l'indigestion cæcale due à une « hypermotricité et non atonie ». D'après ces auteurs et Dobberstein, les coliques

par stase constituent un lot peu important par rapport à celui des coliques de nature spasmodique.

D'où l'avantage des calmants. Ils permettent un examen plus approfondi et un traitement plus facile. On évite les réactions désordonnées et les complications si souvent mortelles. D'autre part, si la thérapeutique antidouleur s'avère inopérante, le pronostic s'assombrit.

Lescure [34] préfère le terme plus évocateur de tranquilisants à ceux de neuroplégiques, neurolytiques, neuroleptiques, ataraxiques. Cette imprécision permet de grouper des corps différents par de nombreux aspects mais souligne l'effet majeur recherché.

a) La papavérine.

C'est un dérivé de l'opium, mais à l'opposé de la morphine par exemple, elle a une faible action sur le système nerveux central et des propriétés antispasmodiques sur les fibres musculaires lisses. A ce titre, elle lutte contre les contractures sont elles peuvent être le siège, mais son action est dépressive, non élective. Richard [43] signale qu'elle peut provoquer elle-même expérimentalement une décharge d'adrénaline par action centrale.

Ici, la papavérine a été employée seule. 100 mg injectés en intraveineuse agissent en 4 mn sur la respiration. Ample et profonde, elle devient petite et accélérée, les indentations qui avaient 3 mm de haut et un rythme de 14 par mn n'ont plus que 1 mm et une fréquence de 22, et les traits rapprochés qu'elles inscrivent se dessinent selon une sinusoïde de très faible amplitude : 5 mn après l'injection, une contraction majeure simple, à plateau descendant indenté par la composante respiratoire diffère

des autres. Les contractions mineures sont les seules qui subsistent pendant le temps d'action, à raison de une toutes les 3 mn. La motricité sera rétablie 15 mn après l'injection, mais les contractions mineures en seront absentes.

L'animal, extérieurement n'a pas semblé touché par l'administration de papavérine, il s'est comporté normalement. Des doses plus fortes amènent l'atonie du tube digestif pendant un temps plus long. C'est le grave inconvénient qu'entraîne son emploi : paralysie de l'intestin et stase facilitée. Devant cette persistance, il s'est avéré nécessaire d'ajouter de faibles doses d'ésérine.

b) La chlorpromazine et la prométhazine.

Toutes deux sont des neuroplégiques dérivés de la phénothiazine utilisées couramment pour la pré-anesthésie. Mais si la première n'a été étudiée que pour son effet hypomoteur, il faut ajouter à la seconde son action antihistaminique. L'animal étant dans un état normal, ils réduisent l'amplitude des contractions rythmiques, mais Puget [39] ne sait si cette action périphérique porte sur les fibres lisses ou sur l'innervation intrinsèque. L'hypotonie musculaire peut aller, si la dose est suffisante, jusqu'à l'abolition complète de la motricité spontanée, l'animal a une tendance marquée à la somnolence et parfois au sommeil. Habituellement leur action vagolytique est modérée et discrète. D'après ses essais cliniques cet auteur retient la dose suivante : Phénergan, Largactil àa 25 mg/100 kg.

La chlorpromazine a été essayée seule, 1 h 30 après l'injection de 50 g d'acétate de sodium, à raison de 50 mg en intraveineuse. La temps de latence est de 2 mn. La

respiration moins profonde se traduit par des indentations plus petites qui suivent des variations de tonus. Ces ondulations ont leur sommet occupé par une contraction mineure dont l'amplitude très faible d'abord, va aller en s'accroissant au fur et à mesure que le produit s'éliminera de la circulation. Le sujet dont tout le corps tremblait, s'apaise. A la 10e mn apparaît une contraction majeure. Les suivantes, à 3 mn, vont avoir leur sommet plus élevé et plus pointu, simple, sans mise en tension. On peut considérer que l'action sur l'intestin dure de 13 à 15 mn. mais l'âne semble dormir debout, car le tranquillisant va électivement se concentrer dans les centres nerveux. Il ne se réveillera que 35 à 40 mn plus tard.

Nous avons ici un exemple, bien court d'ailleurs, du rôle de l'état de veille sur la motricité. Il semble que l'état de somnolence entraîne une hypomotricité digestive; ce phénomène a d'ailleurs été vu dans d'autres espèces [24].

La prométhazine, après une hypermotricité déclenchée par du glucose (150 g pour 220 kg) engendre, à la dose de 50 mg une hypotonie assez conséquente. En l'espace de 4 à 5 mn. les contractions ont toutes disparu, la respiration régulière devient superficielle, ses indentations suivent la remontée du tonus, les contractions majeures dont certaines sont polyphasiques se succéderont à des intervalles de 4 mn environ entrecoupés par des contractions mineures de faible amplitude. La reprise du péristaltisme ne sera effective que 15 mn après. Mais c'est surtout l'aspect extérieur du sujet qui va s'améliorer, ses flexions sur les postérieurs, ses piétinements ne se produisent plus, la lèvre inférieure pend un peu. Cette dose ne

l'empêchera pas de prendre un peu d'avoine qu'on lui présentera.

c) L'aminopromazine.

C'est, rapporte-t-on [14] un spasmolytique à action essentiellement musculotrope, qui, dépourvu à la fois de propriétés adrénolytique, sympatholytique et ganglioplégique, possède très légèrement des caractères atropiniques à l'exclusion de toute action mydriatique ou tarissant les sécrétions. Il a déjà été étudié *in vitro* sur l'intestin de lapin, cobaye et rat [32]. Il marque une diminution du tonus, agit à des concentrations de 0,2 à 0,5 mg par litre de lispamol. Le même effet est obtenu par l'atropine avec une concentration de 0,010 à 0,020 mg/l. Avec 2 mg/l le lispamol a la même action sur un spasme de l'intestin grêle provoqué par le chlorure de baryum à 1 g/l, que la papavérine à 3 mg/l.

Sur un sujet de 200 kg, le 3.828 R.P. à raison de 3 cc en intramusculaire a une action progressive. Les contractions majeures qui étaient au nombre de 11 pour 10 mn, avant l'injection diminuent leur rythme à 9. Si leur fréquence est peu changée c'est l'amplitude décroissante qui va les faire disparaître vers la 20-25^{e} mn, celle-ci passe de 6.5 cm de moyenne à 5 cm en 10 mn, puis à 4. Elles se confondront avec les contractions mineures. Celles-ci font de même; on en compte 9 puis 7 (en 10 mn); leur hauteur, 3 cm diminue de plus de 30 %; leur forme n'a pas changé, peut-être une mise en tension un peu plus longue. La durée maximum d'action se termine à la 30-35^{e} mn. Extérieurement l'animal n'a pas semblé touché par cette dose, mais si on l'augmente, le sujet accuse une dépression motrice.

8 ml ont été cette fois introduits par la voie veineuse. Ils suivaient de 1 h 30 l'injection de 30 g de butyrate de sodium qui a déclenché sinon une hypermotricité cæcale, du moins des signes apparents de douleur.

A partie de la 2e mn commence une période de calme intestinal relatif qui ne sera rompu que par quelques accidents; il durera près d'une demi-heure. Les contractions mineures disparaissent complètement et ne reprendront timidement qu'au bout de 17 mn. Les contractions majeures dont la périodicité était de 1 mn 30 s se retrouvent toutes les 2 mn, mais leur amplitude aura diminué de 60 %. Après la 4e, on ne pourra en compter que 3 en 22 mn. Elles restent simples, non accidentées avec de très courtes mises en tension. Les indentations respiratoires dont le rythme n'a pas varié suivent irrégulièrement les faibles variations de tonus.

Malgré un repas qui normalement assure toujours une reprise de la motricité, celle-ci n'est pas du tout rétablie au bout de 50 mn. Elle ne recommence à s'accidenter de contractions majeures qu'à raison d'une toutes les 3 mn.

Cette atonie du gros intestin ne correspond pas à un calme que l'animal aurait retrouvé. Il continue à se plaindre, certes moins, mais il tremble encore. Ce calmant qui a une action souvent spectaculaire n'agit pas ici avec toute l'efficacité voulue sur la douleur. De quelle origine est-elle ? Une étude qui sera faite par ailleurs sur le butyrate de sodium nous le dira sûrement. Le produit reste actif pendant longtemps sur la motricité du gros intestin. Cependant les tranquillisants à haute dose entraînent un abaissement de la réserve de glycogène hépatique. Puget [39] rapporte que l'administration

répétée chez le rat de quantités importantes d'hypnotiques peut entraîner la constitution de nécrose hépatique. La méthionine semble tout indiquée pour avoir une action hépatoprotectrice; on lui adjoindra le magnésium aux propriétés sédatives.

3° *L'acétylméthionate de magnésium.*

Ce produit n'est pas nouveau puisqu'il a fait l'objet d'une étude dans le traitement de l'eczéma du chien (thèse de NORMAND, Paris, 1954). Il a l'avantage d'avoir plusieurs ressources grâce à la complexité d'action de ses composants.

A l'activité purgative et laxative du magnésium *per os*, s'ajoutent ses propriétés curarisantes et déprimantes sur le muscle. Pour FESSARD et POSTERNACK, cet ion créerait un bloc comme le curare, mais rend la plaque motrice insensible à l'acétylcholine. Pour SOLLMANN, lorsqu'on l'injecte dans la circulation, il déprime le muscle cardiaque, le système nerveux central et périphérique. FABRE [19] qui rapporte leur propos ajoute que sous l'action du magnésium, le tonus de base des réservoirs gastriques des ruminants se relâche, de façon inconstante d'ailleurs; antagoniste du calcium au niveau du système nerveux, il agit en synergie avec lui pour inhiber certains contracturants de l'intestin comme le baryum et les parasympathomimétiques. Et s'il faut lutter contre une hernie étranglée « qui entraîne des troubles circulatoires et de là un désordre humoral, une hypoprotidémie, une fuite plasmatique et une toxémie transitoire » [38], la méthionine qui peut détoxifier l'organisme a une action adjuvante digne d'intérêt.

L'acétylméthionate de magnésium, que nous appellerons méthion devenait un complément très utile dans le traitement des coliques du cheval. Puis, un auteur a eu l'idée de l'employer directement, il rapporte qu'il [35] l'a utilisé dans deux cas d'une entière gravité qui avaient subi l'échec de plusieurs spécialités pourtant réputées. « Ce n'est pas un remède parfait mais s'il s'est avéré parfois inactif ou insuffisant, jamais son utilisation n'a fait empirer l'état du malade. Nous n'avons pas à redouter les inconvénients qu'entraîne l'emploi abusif des alcaloïdes. » L'expérimentation va permettre de se faire une idée de son action.

Le glucose à 1 g/kg déclenche, nous l'avons vu, une douloureuse hypermotricité cæcale et intestinale. Une heure après cette injection, le méthion (50 cc 20 %) administré par voie intraveineuse engendre très souvent des ébrouements et après 2 mn. une hypomotricité très nette. Les contractions majeures qui étaient au nombre de 8 pour 10 mn se raréfient à 4 dans le même laps de temps, puis on en comptera une tous les 6 à 8 mn. Sans mise en tension elles sont plus soutenues. La base est un peu plus grande, et après la décontraction, une lente revenue au niveau initial (fig. 9) montre l'apaisement rapide du péristaltisme désordonné. Notons que l'amplitude est restée inchangée.

Les contractions mineures toujours très irrégulières auparavant se manifestent peu pendant 10 mn, mais ensuite on en comptera 16 toutes les 10 mn, rapides, deux fois moins hautes.

Le tonus resté stable sans variation au début, oscille avec une faible amplitude suivie par les indentations respiratoires. Il arrive aussi que l'animal urine pendant

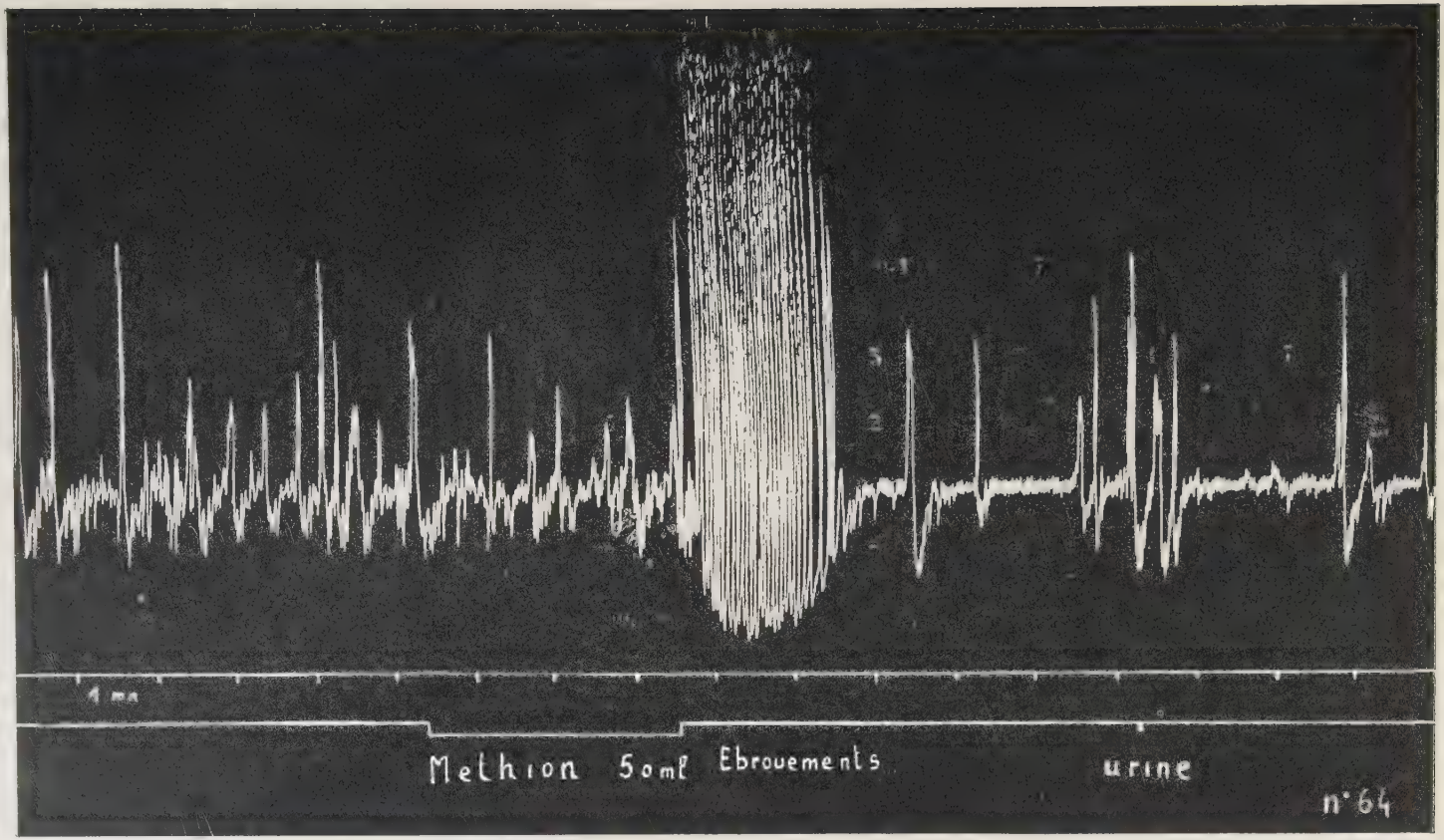

FIG. 9.

Action du méthion sur l'hypermotricité du gros intestin

le temps d'action. Est-ce l'injection préalable ou le médicament qui en est la cause ? La motricité reprend un rythme physiologique au bout de 45 mn.

On recommence l'expérience 45 mn après l'injection de 40 g de butyrate. Là aussi, de nombreux ébrouements accidentent le graphique. La faible fréquence des contractions ne montrent pas l'apaisement habituel, en effet, il sera nécessaire au bout de 35 mn, devant les tremblements persistants du flanc de l'animal, d'injecter du lispamol. En réalité, les contractions musculaires ont cessé pendant un temps assez bref, puis ont repris 25 mn après. Le sujet recommence à s'agiter comme si le méthion avait fini son action. Une confirmation sera donnée par l'inhibition d'alcaloïdes.

20 mn après l'injection de 20 mg d'ésérine, l'acétylméthionate de magnésium est administré pendant l'évacuation d'excréments en diarrhée. Les contractions majeures, auparavant très anarchiques mais très denses se stabilisent. Pendant le temps où leur fréquence passe de 0,9 à 1,3/mn, leur amplitude augmente de 2,5 à 3.5 et à 5 cm, leur mise en tension est bien dessinée.

Le tonus a des variations faibles et fait apparaître à leur sommet des contractions mineures. Mais au bout de 15 mn, on ne peut plus en voir : l'animal est calme, il ne tremble plus, sa respiration devient régulière bien que le flanc batte plus fort que normalement. On sent sur le graphique un antagonisme avec l'ésérine qui reprendra sa prédominance complète au bout d'une heure. Il faudra alors l'anihiler avec 10 mg d'atropine.

Sur 10 mg de vératrine, le produit semble agir plus fortement. Les contractions majeures ne se manifestent

plus, seules les mineures subsistent et avec une moindre fréquence paraissent persister sous l'action de l'alcaloïde. Le tonus reste stable.

Si l'efficacité ne fait aucun doute, il faut souligner l'activité plus ou moins fugace selon les cas. Dans les 20 mn qui suivent l'injection, on assiste à une rémission des signes douloureux qui ne réapparaissent qu'une demi-heure après. Il serait donc intéressant d'associer ce médicament à action immédiate et peu soutenue avec un calmant, par exemple le 3.828 R.P. Tandis que l'on fait le premier en intraveineuse, on peut administrer le second par voie intramusculaire, la diffusion sera plus étagée. Certains auteurs [35] employaient 80 cc de méthion à 20 % avec 20 cg de morphine, et obtenaient la guérison en un jour.

Nous avons déjà vu l'action de l'arécoline (20 mg), les douleurs, le ptyalisme et la chute qu'elle entraîne. 1 mn après, on injecte 50 cc d'acétylméthionate de magnésium et 4 cc d'aminopromazine; on note l'absence de toute contraction majeure jusqu'à la fin de l'expérience. Le tonus qui est très stable commence à osciller et à la 30e mn, de petites contractions mineures occupent le sommet de ces variations. Elles traduisent non pas une reprise de la motricité intestinale mais un apaisement de la douleur. Pendant ce temps, l'animal s'est relevé et regarde avec intérêt un peu d'avoine qu'on lui présente. La respiration s'apaise peu à peu, elle était de 16 mouvements par minute, le rythme passe de 39 à la 19e mn, 32 à la 26e mn, à 27 à la 34e mn. Les propriétés sédatives sont indéniables puisque le sujet s'est alimenté le soir même et comporté normalement les jours suivants.

Les animaux d'expérience ont survécu à toutes ces manœuvres pharmacodynamiques. Il n'en faut pas conclure que les produits employés sont une panacée, les résultats rapportés permettent seulement de se faire une idée. Nous avons vu les avantages de l'acétylméthionate de magnésium. Dans les cas pathologiques il est intéressant de l'associer avec du sérum salé ou glucosé, il permet d'éviter les lésions hépatiques conséquence de l'auto-intoxication. L'efficacité des neuroplégiques n'est plus à démontrer. Cela empêche l'amorce d'un cycle qui seul peut conduire l'animal à sa perte.

C) *L'adrénaline*

Il est classique d'admettre que l'adrénaline comme médiateur chimique des terminaisons du système nerveux orthosympathique provoque une inhibition de la motricité du tube digestif. En 1947, il régnait une grande incertitude tant au sujet de l'innervation de l'intestin qu'à propos du mode d'action exact des médicaments actifs dans le traitement des troubles digestifs. A partir de 1949, divers auteurs ont montré que cette adrénaline exerce *in vitro* un effet moteur constant sur le duodénum de cheval. SIMONNET et ses collaborateurs, étudiant l'action des végétaux sur le duodénum isolé d'équidé, écrivent que les contractures intestinales déterminées par le principe actif ou par une douleur, même minime, engendre le syndrome colique. Par voie réflexe, cette douleur provoque une sécrétion d'adrénaline elle-même contracturante, ce qui accentue le phénomène initial, et le cercle vicieux est ainsi enclenché. Mais d'autres auteurs [37] considèrent que l'organisme est incapable de réaliser une hémoconcentration comparable à celle qui est produite par une injection. Ils signalent que ces contractions

consistent en une augmentation du tonus ou en une contraction identique à celle que l'on enregistre lors de la systole biphasique du réseau (Brunaud et Dussardier retrouvent chez un mouton les contractions du rumen, réseau, caillette après injection d'adrénaline). Parfois, ils ont enregistré une inhibition du tonus et des arrêts de motricité. Ces faits pouvaient avoir des conséquences physiologiques importantes et à leur suite, d'autres [12] se sont penchés sur ce problème. Travaillant sur des animaux anesthésiés au chloralose, ils font des injections intraveineuse d'adrénaline :

« A 2 mg, il se produit une action inhibitrice sur le cæcum qui est le siège de contractions puissantes, espacées de 2 à 4 mn et durant de 30 s à 1 mn.

« Avec 3 mg, on observe les deux effets de l'adrénaline; inhibition des contractions rythmiques et élévation du tonus. L'adrénaline et les substances sympathomimétiques sont susceptibles d'une part d'inhiber les contractions rythmiques du cæcum et d'autre part de produire une élévation du tonus de base de ces organes. L'action inhibitrice de l'adrénaline a été décrite par Alexander [1], l'augmentation du tonus est visible, elle a été vue également par Simonnet et ses collaborateurs, au niveau du duodénum. L'action inhibitrice est classique, par contre l'action motrice peut être discutée: chez les Ruminants, l'adrénaline exerce un effet-moteur sur des lambeaux d'estomac *in vitro* [17] ainsi qu'une contraction sur l'animal anesthésié; l'adrénaline libérée aux extrémités des nerfs orthosympathiques produit bien, selon toute vraisemblance une inhibition de la motricité du tube digestif (à l'exception des sphincters). Mais lorsqu'une dose assez forte est déversée dans le courant san-

guin par seringue ou par décharge de la médullosurrénale, elle peut être à l'origine d'effets-moteurs qui se superposent aux effets inhibiteurs. »

Mais on a pu constater que cet effet moteur n'était que le deuxième temps de l'action de 10 µg/kg d'adrénaline (24 p. 284). Cette dose administrée par voie veineuse provoque une réduction de l'amplitude des contractions qui augmente ensuite, puis une nouvelle inhibition 4 mn après l'injection. La motricité ne redevient normale que trois heures plus tard.

Les conclusions ne sont donc pas si nettes.

Pour éviter des erreurs d'interprétation fâcheuses pour une étude de l'adrénaline, seuls les faits observés à la suite d'expériences sur le sujet *éveillé* seront rapportés ici. Pour combattre l'objection de PETIAU, il sera intéressant de se rapprocher un peu de l'adrénalinémie normale.

150 γ. soit 1 γ/kg, semblent être la dose seuil. une dose plus faible n'a pas d'action sensible. Au bout de 2 mn, elle engendre des ébrouements. Une fois on en a observé une série de 12. Le temps de latence de 30 s se termine par une contraction mineure à laquelle succède une période de repos intestinal d'environ 5 mn. On peut malgré la petite quantité d'adrénaline voir une augmentation de la fréquence des indentations respiratoires. Les contractions mineures qui auparavant étaient peu nombreuses réapparaissent les premières après les 5 mn de calme, plus faibles, augmentant peu à peu d'amplitude et de fréquence jusqu'à se produire à raison de 5 toutes les 2 mn. Les contractions majeures ne se manifesteront qu'au bout de 10 à 12 mn, leur intervalle va diminuer pour ne reprendre sa valeur primitive et la courbe son allure normale qu'une heure après l'injection.

A 300 γ, le temps de latence varie de 10 à 30 s. Le stylet inscrit des lignes très rapprochées qu'on peut difficilement individualiser. Elles correspondent à des trépignements des membres postérieurs. Le train arrière oscille, se portant alternavitement sur un pied ou sur l'autre. L'animal semble souffrir de douleurs sourdes. Pendant que la motricité est inhibée, les indentations respiratoires, qui étaient amples et mesurées, deviennent très rapprochées, puis se régularisent. La première contraction, qui apparaît au bout de 8 à 10 mn, est mineure. Ce n'est que vers la 15e mn que s'inscrivent les contractions majeures, leur amplitude inchangée va diminuer de 55 %, pour reprendre sa valeur normale en 40 mn. Elles sont biphasiques ou du moins leur sommet est accidenté d'une indentation respiratoire.

Avec 450 γ, la douleur est très vive. Non seulement elle s'inscrit sur le graphique, mais elle est très visible sur l'animal. En 10 s, il commence par contracter sa sangle abdominale, il piétine des postérieurs, pendant que les peauciers des flancs puis de tout le corps se mettent à trembler, les poils se hérissent, les contractures atteignent les muscles du cou, de la jambe, le pli du grasset. Le faciès devient anxieux. Les oreilles basses, le sujet mâchonne à vide. La respiration est rapide, petite et oppressée. Ses indentations sur le graphique sont rapprochées, de plus faible amplitude, son rythme augmente de 50 % et jusqu'à 90 % dans la minute suivante, mais une atténuation se produit vers la 6e mn. L'atonie cæcale est complète, des contractions mineures vont se manifester au bout de 10 mn, puis elles s'espaceront, pour s'intercaller avec les majeures touchées par l'hypomotricité, vers la 15e mn. A ce moment tout tremblement cesse, l'animal reste

abattu, et le fait d'uriner ou de déféquer (25 à 30 mn après la piqûre), semble lui rendre son calme. Mais l'intestin n'a pas encore retrouvé sa motricité normale. Aucune variation de tonus n'a été observée.

Des doses plus fortes n'ont pas été essayées. Elles auraient peut-être amené à des résultats trouvés ailleurs [12]. Mais le phénomène douloureux doit toujours exister, il est sûrement dû à la contraction anormalement forte de l'intestin grêle décrite par SIMONNET et LE BARS [46], et il n'a pas pu être révélé par une expérimentation sur l'animal anesthésié. Certains ont prétendu que seuls les deux tiers des équidés répondaient à l'adrénaline par une contraction de l'intestin, les travaux rapportés ici n'ont pas porté sur un assez grand nombre de chevaux pour affirmer un rapport quelconque. car *aucun* des animaux utilisés n'a montré une hypermotricité directement due à l'adrénaline. Il serait préférable de penser que seul l'intestin grêle se contracte. alors que le gros intestin suit l'ancienne théorie.

Il ne faut pas conclure d'une manière hasardeuse. On a parlé et écrit sur le caractère amphotrope de l'adrénaline. on l'a expliqué par un métabolisme inaccoutumé ou par des récepteurs spéciaux. Ce caractère toucherait-il donc *uniquement* l'intestin grêle des équidés ?

C'est ce problème posé par ces questions délicates qui a amené à ne garder que la cellule musculaire du cæcum qui. pour survivre. nécessitait une expérimentation *in vitro.*

II. Pharmacologie in vitro

Nous nous attacherons à décrire l'action de différentes substances pharmacodynamiques, tout en restant volontairement dans un nombre très limité d'exemples. Nous serons ainsi dans le cadre des expériences antérieures, dont nous étudierons l'évolution. Notre travail s'étendra surtout à la cause de cette étude particulière: l'adrénaline. Une synthèse des résultats acquis jusqu'ici sera essayée.

*
**

Quand les montages *in vitro*, selon les techniques vues plus haut, sont faits, il faut attendre une heure pour que l'automatisme intestinal se déclenche de lui-même. De rares fois, quand le fragment était trop choqué, par un séjour en glacière par exemple, il a fallu l'exciter : impulsions mécaniques ou introduction de 1 ml d'acétylcholine à la concentration de 1.10^{-7} à 1.10^{-6} suivie d'un rinçage immédiat. Pratiquement, pour tester un intestin, il est recommandé de commencer par expérimenter l'acétylcholine à des dilutions variables mais faibles.

On ne pourra pas donner des chiffres de variation en mesure absolue, sauf pour la fréquence, car les variables, nous l'avons vu, sont toujours trop nombreuses pour qu'il puisse exister entre elles une relation simple qui permettrait de corriger les chiffres bruts pour les comparer entre eux. Prenons un exemple. Les fibres longitudinales d'un fragment de cæcum donnent des contractions de 16 mm d'amplitude, l'acétylcholine à une dilution de 1.10^{-9} augmente le tonus de 3 cm. Alors que la même expérience refaite avec le cæcum d'un autre sujet montre les chiffres

suivants : 39 mm d'amplitude, différence de tonus, 75 mm. La longueur du fragment a changé. Mais quand nous faisons le rapport des deux nombres, nous trouvons dans le premier cas 1,87 et dans le deuxième 1.92 ; ceux-là peuvent être comparés. D'ailleurs AUGEREAU [4], pour sa part, signale que les réactions sont d'autant plus importantes sous l'action des médiateurs chimiques que les contractions spontanées sont plus grandes, et il ajoute que les différences sont parfois accentuées. Pour toutes ces raisons, il faut un système de comparaison, par exemple le rapport de l'accroissement du tonus et une contraction précédente qui servirait de base.

1. *L'atropine*

Ses propriétés tiennent en peu de mots, car on ne ferait que paraphraser ce que nous avons vu *in vivo*.

Elle relâche la musculature intestinale au maximum et inhibe toutes les contractions spontanées. Après de nombreux lavages, la motricité ne revient pas spontanément comme on pourrait s'y attendre : tout se passe comme si la cellule retenait l'atropine pour être en extension forcée et prolongée. Si les lavages se répètent, l'intestin ne reprend que faiblement son automatisme, qui ne reviendra jamais à ses caractéristiques initiales. On a pu, à la place des rinçages, introduire une solution d'acétylcholine faiblement diluée. Le stylet inscrit une très légère contraction, mais ensuite c'est l'action de l'atropine qui prédomine, l'acétylcholine étant évacuée peu à peu, selon l'habitude, avec l'eau de l'éprouvette. L'atropine est donc un inhibiteur de contraction de tout premier ordre. Les physiologistes ont ainsi défini sa caractéristique : elle s'accroche,

2. *L'acétylcholine*

Elle n'a été employée que pour réveiller un fragment de cæcum fatigué ou pour mettre en route un morceau d'intestin qui vient de subir une hibernation forcée pendant les 20 mn que dure le voyage de l'abattoir au laboratoire. Pour tester la sensibilité de l'intestin, introduisons dans l'éprouvette de l'acétylcholine à des dilutions très poussées, de l'ordre de 1.10^{-7} à 1.10^{-6}, ce qui, dans les 100 cc. représente une concentration de 1.10^{-9} à 1.10^{-8}. Pour plus de commodité, il est préférable de verser à l'instant d'une décontraction, le produit doit être introduit instantanément, au besoin en soufflant dans la pipette.

a) *Le temps de latence.*

Il est en général très court, de l'ordre de 2 à 4 secondes, soit environ le temps d'une contraction de faible amplitude.

b) *Le seuil d'action.*

Une modification des caractéristiques de l'automatisme intestinal n'a pu être mise en évidence que sous l'action d'une certaine concentration. Cependant cette dose seuil est variable avec les fragments de gros intestin utilisés. Il y a eu quelques réponses de très faible amplitude avec des concentrations de l'ordre de 1.10^{-10} ou 1.10^{-9}. En règle générale, il faut atteindre 1.10^{-8}.

c) *Les contractions.*

Sous l'action de l'acétylcholine, le tonus augmente plus ou moins rapidement :

— à 1.10^{-9}, les contractions sont plus fortes que les précédentes et les décontractions plus faibles, si bien que le tonus s'élève assez rapidement et la courbe ascendante est dentelée (fig. 5). Arrivé à une certaine hauteur, le stylet inscripteur traduit l'automatisme normal, mais à un tonus plus élevé. L'amplitude des contractions est un peu diminuée, mais leur fréquence n'a pas changé. Sans lavage, son retour à un niveau initial est très lent;

— à 1.10^{-8}, les processus sont un peu semblables, mais la courbe ascendante a des dentelures de décontraction plus petites et le tonus ne cessera de s'élever. Sa vitesse d'ascension sera plus grande, mais à un certain stade l'amplitude des contractions est diminuée du 1/4 ou de la moitié :

16 %	à la concentration	de 1.10^{-9}
24 %	»	1.10^{-8}
60 %	»	5.10^{-8}
100 %	(tétanisation)	à 1.10^{-7}

Diminution de l'amplitude due à l'acétylcholine

Remarquons qu'à cette concentration, on n'a jamais observé de retour au niveau initial, même avec des lavages répétés, mais plutôt une montée incessante bien que très faible;

— à 1.10^{-7}. A partir de cette concentration, l'acétylcholine engendre une montée du stylet sans aucune dentelure, puis celui-ci se stabilise à une certaine hauteur et inscrit un trait continu sans indentation. La différence de hauteur entre le niveau de base et ce trait presque hori-

zontal croît avec la concentration du bain en acétylcholine.

En conclusion, lorsqu'on veut tester un fragment d'intestin, il faut toujours commencer par des concentrations de l'ordre de 5.10^{-8} à 1.10^{-7}. Sitôt l'élévation de tonus et le plateau amorcé, laver le fragment de cæcum. cela suffit à réveiller l'automatisme intestinal et à expérimenter d'autres corps.

2,1	à la concentration de	1.10^{-9}
2,3	»	1.10^{-8}
2,8	»	5.10^{-8}
3,4	»	1.10^{-7}
4,3	»	1.10^{-6}
5	»	5.10^{-6}
6,4	»	1.10^{-5}

Augmentation de tonus due à l'acétylcholine
(rapportée à la hauteur d'une contraction précédente)

3. *Autres parasympathicomimétiques*

Des expériences sur certains corps n'ont été faites qu'accessoirement. Aussi les résultats obtenus seront transcrits sans s'y attarder. Pour faciliter les comparaisons on prendra comme référence les caractéristiques des graphiques engendrés sous l'action de l'acétylcholine à la concentration de 5.10^{-8}. Les chiffres seront rassemblés dans le tableau ci-contre, et on résumera simplement les allures des courbes (fig. 10).

— Vératrine : augmentation du tonus plus ou moins rapidement selon la concentration. Lent retour au niveau initial.

— Arécoline : après l'introduction de la substance (1.10^{-7} dans le bain) l'amplitude des contractions devient plus petite, mais au bout d'un certain temps, toujours dans la période d'augment qui est assez longue, cette amplitude s'accroît un peu. Toutefois on n'arrive pas à avoir un plateau bien horizontal, mais seulement une diminution de la vitesse d'augment.

Pour une solution deux fois plus concentrée en arécoline, les contractions ont leur amplitude qui diminuera très vite pendant la période d'augment jusqu'à ne plus inscrire qu'un trait dont la vitesse d'ascension décroît.

— Pilocarpine : son action à 1.10^{-5} engendre une courbe un peu semblable à celle que produirait l'acétylcholine à 5.10^{-8}. Après un temps de latence, la courbe devient de moins en moins dentelée, pour n'être plus qu'un trait asymptotique à une horizontale.

4. *Adrénaline*

Nous avons vu l'apport considérable qu'avaient fait Simonnet et Le Bars [46] au sujet de l'action de l'adrénaline sur le duodénum. En réalité, c'est à partir d'expériences *in vitro* que cette théorie contracturante s'est échaffaudée. Pour mieux montrer la différence physiologique entre l'intestin grêle et le gros intestin, nous allons reprendre leurs travaux.

En 1952, ces auteurs résumaient ainsi leurs recherches : sur le duodénum isolé de cheval, l'adrénaline exerce

Actions de différents parasympathomimétiques sur le cœcum isolé de cheval

	ACÉTYL-CHOLINE	VÉRATRINE		ARÉCOLINE		PILOCARPINE
CONCENTRATION	5.10-8	1.10-5	1.10-4	1.10-7	2.10-7	1.10-5
Amplitude initiale des contractions en mm.	25	6	5	35	4	7
Amplitude finale en mm.	15	4	2	20	0	0
Diminution de l'amplitude.	40 %	33 %	60 %	43 %	—	—
Augmentation du tonus en mm. . .	70	3	7	17	36	28
Latence.	8 sec.	15 sec.	15 sec.	18 sec.	12 sec.	10 sec.
Augmentation de la fréquence. . . .	33 %	33 %	50 %	100 %		
Temps mis pour atteindre le plateau.	28 sec.	28 sec.	41 sec.	1 mn. 52 sec.	2 mn. 12 sec.	56 sec.

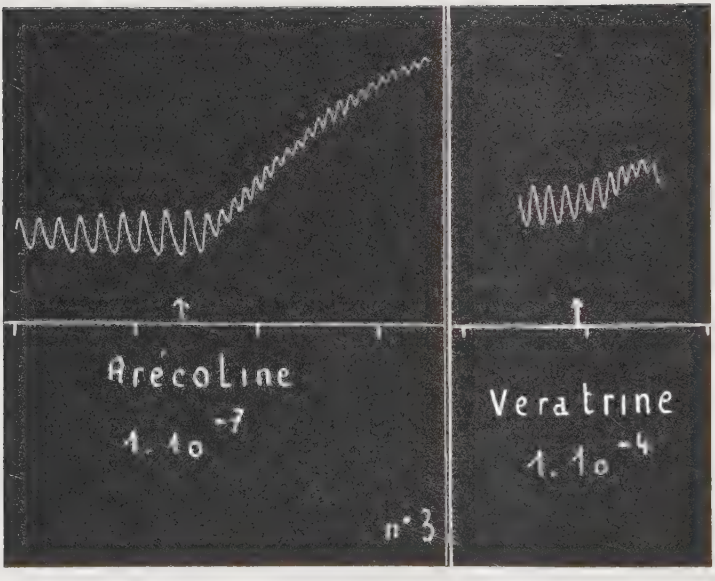

Fig. 10.

Action de quelques alcaloïdes sur la musculature circulaire du cæcum des Equidés

in vitro une action différente de celle qui est observée dans les autres espèces.

A 5.10^{-9} et 1.10^{-9}, l'adrénaline détermine une augmentation du tonus qui croît avec la teneur du bain, alors que d'autres [40] amenaient le seuil d'action à 1.10^{-8} et 5.10^{-8}. Ces résultats ont été obtenus après un temps de latence de 34 s en moyenne, qui diminue sans proportionnalité à mesure que la concentration en adrénaline augmente.

A 1.10^{-8}, le tonus augmente, se maintient quelque temps à un maximum, puis revient à sa valeur initiale, tandis que l'amplitude diminue, passe par un minimum correspondant au tonus maximum, puis augmente, sans toutefois retrouver sa valeur initiale.

A 1.10^{-7}, le tonus passe par un maximum et se stabilise à une valeur supérieure à sa valeur initiale, et la fréquence des contractions suit la même variation.

A partir de 1.10^{-6}, on observe une action double, contraction initiale suivie d'une inhibition, mais la hausse du tonus ou la contraction initiale déterminée par l'adrénaline sur le duodénum de cheval est inhibée si l'on soumet préalablement l'organe à l'action du 933 F (pipéridinométhylbenzodioxane), tandis que la chute secondaire de tonus provoquée par l'adrénaline à 1.10^{-6} n'est pas modifiée. Il s'agit donc d'une inhibition partielle portant simplement sur la réaction motrice. Les produits successifs d'oxydation de l'adrénaline déterminent une diminution progressive de cette contraction initiale. Ce dérivé se comporte comme l'adrénoxine de Bacq [47].

Ces auteurs pensent qu'*in vitro* tout se passe comme si l'action propre de l'adrénaline était un effet moteur,

l'effet inhibiteur étant dû à la formation d'un produit d'oxydation dont les conditions de formation seraient différentes suivant les espèces animales. Nous verrons plus loin leur expérimentation.

Grâce aux travaux de Bacq et de Heirmann [5], Cannon offre une hypothèse : les effets inhibiteurs de l'adrénaline résulteraient d'un produit d'oxydation encore hypothétique, l'adrénoxine (*adrén*aline *ox*ydée *in*hibitrice).

Une solution diluée d'adrénaline à 1.10^{-5} en solution à pH 7 est oxydée soit à 37°C, soit par une petite quantité de tyrosinase de champignon. On obtient une substance intermédiaire entre l'adrénochrome et la mélanine. L'adrénoxine paraît reproduire avec une certaine intensité les actions inhibitrices de l'adrénaline. Ces effets inhibiteurs ne sont pas modifiés par l'atropine, l'ergotamine, l'yohimbine ou le 933 F. Les trois dernières substances sont bien connues comme inverseurs de l'action hypertensive. Des extraits dilués de différents muscles lisses oxydent plus ou moins rapidement l'adrénaline jusqu'au stade d'adrénoxine, or ce facteur adrénoxinant existe dans la musculeuse de l'estomac de grenouille, mais pas dans la muqueuse. Le fait que l'intestin des vertébrés ne renferme pas de facteur adrénoxydant suggère, d'après Bacq, l'existence d'un autre mécanisme d'action inhibitrice sur cet organe. Cannon croit que l'adrénaline (A) se combine à une substance cellulaire hypothétique (E) si l'effet est une accélération du rythme ou une contraction, ou à une substance (I) si le muscle se relâche sous l'influence de l'adrénaline. Dans le sang, il y aurait A + E = Sympathine E purement excitatrice ou A + I = Sympathine I purement inhibitrice. Ainsi, par

rapport à l'adrénaline, la sympathine serait plus excitatrice qu'inhibitrice. Mais Bacq prétend que les propriétés de l'adrénaline au cours de l'oxydation dans l'organisme varie considérablement. Il se peut que la différence d'action de l'adrénaline soit en rapport avec la vitesse ou le degré d'oxydation de cette substance selon l'espèce animale.

Stassive [47] rapporte que l'extrait de duodénum de cheval n'a aucune action sur la motricité du duodénum de lapin ni sur celui de cheval, mais l'extrait de duodénum de lapin provoque parfois une hausse passagère du tonus du duodénum de cheval et inhibe plus ou moins la contraction provoquée par l'adrénaline.

Mais Laborit [26] écrit que ce ne sont là qu'hypothèses actuellement fort critiquables, « car il serait curieux que toutes les structures cellulaires possèdent un potentiel Redox identique au niveau où agit le médiateur et, en conséquence, il serait improbable qu'un corps comme l'adrénaline, qui ne paraît agir surtout que par ses propriétés oxydo-réductrices, agisse de la même façon sur des structures cellulaires différentes. Certains faits portent à croire que l'adrénaline agit sur le couplage entre phosphorylation et oxydation ».

Il est difficile d'apporter une critique à ces théories et nous verrons plus loin une nouvelle mise au point. Mais, quoi qu'il en soit, Simonnet, Le Bars et Stasiw [45] rapportent les faits suivants :

— L'adrénaline dans du liquide de tyrode à pH 7.4 est oxydée à 38°C par barbotage d'air. La solution est testée toutes les 10 mn.

A 1.10^{-7}, la hausse de tonus diminue progressivement

en fonction du temps d'oxydation, au bout de 60 mn, la solution est complètement inactivée.

A 1.10^{-6}, à la 90e mn, la solution ne modifie ni le tonus ni l'amplitude des contractions.

Ces faits troublants et les résultats sans conclusion de Brunaud et Dussardier [12] ont amené à conduire les recherches sur le gros intestin simultanément *in vitro* et *in vivo*.

Dans les deux cas, l'adrénaline a toujours produit une *diminution* de la tension musculaire. Nous avons vu la description des recherches *in vivo*; nous reprendrons *in vitro* les éléments normaux d'investigation.

— Le temps de latence. Il est en général plus court que pour le duodénum. Il varie de 15 à 25 s selon la concentration, il augmente quand celle-ci diminue, sans relation de proportionnalité.

— Le seuil d'action. Il est variable avec les cæcums employés, les seules réponses intéressantes commencent à 5.10^{-7}.

— Les contractions. Il avait toujours été classique de citer l'action de l'adrénaline sur l'intestin de rat; « avec des concentrations suffisantes, cette substance provoque une chute brusque du tonus intestinal ». Les résultats obtenus ont d'abord parus ambigus. Dans certains cas, l'adrénaline inhibait complètement les contractions, alors qu'en d'autres circonstances, elle ne produisait qu'une simple diminution de tonus. C'est ainsi qu'il a fallu différencier les résultats dus aux fibres longitudinales et ceux dus aux fibres transversales : les premiers répondaient exactement à l'action classique de l'adrénaline. Il est alors inutile de s'étendre sur des résultats qui ne

feront que confirmer les données anciennes, ils seront consignés dans des tableaux. Mais n'oublions pas que pour avoir un motif de comparaison, chaque grandeur a été rapportée à la contraction précédant l'introduction de l'adrénaline dans le bain, aussi les fibres circulaires à petites oscillations semblent se contracter plus fortement que les fibres longitudinales qui sont en grandes salves, alors qu'en valeur absolue la diminution de tonus est sensiblement la même.

CONCENTRATION	FIBRES CIRCULAIRES	FIBRES LONGITUDINALES
1.10^{-7}	1,5	—
5.10^{-7}	2,2	—
1.10^{-6}	4	0,5
1.10^{-5}	décontraction complète	3,6

Diminution de tonus due à l'adrénaline

CONCENTRATION	FIBRES CIRCULAIRES	FIBRES LONGITUDINALES
1.10^{-7}	63 %	—
5.10^{-7}	75 %	—
1.10^{-6}	82 %	85 %
1.10^{-5}	89 à 100 %	96 à 100 %

Diminution d'amplitude

Pour une concentration de 1.10^{-5}, le cæcum réagit par quelques contractions de très faible amplitude, puis s'immobilise en décontraction complète.

1.10^{-7}	11 %
5.10^{-7}	20 %
1.10^{-6}	42 %
1.10^{-5}	67 à 78 %

Diminution de la fréquence des contractions
(dans le cas des fibres circulaires)

Voilà les résultats obtenus avec l'adrénaline agissant sur le cæcum de cheval. Ce sont des réactions classiques de la cellule musculaire lisse. Certains auteurs [27] démontrent comment ce médiateur permet la contraction de la fibre myocardique. Une étude plus poussée permettrait d'expliquer les réactions différentes des cellules musculaires duodénales et cæcales, à l'adrénaline.

CONCLUSION

La méthode de la fistule permanente n'a aujourd'hui rien d'original. Elle a longtemps été décrite auparavant, elle n'est pas excellente, mais c'est une des meilleures dont nous puissions disposer pour améliorer des expérimentations concernant les réactions du tractus digestif aux différents agents pharmacodynamiques. Nous avons vu la critique à apporter.

La liste des médicaments employés pour ce travail, limitée à dessein, a permis de faire le point sur de nombreuses opinions. Le danger que représentent les alcaloïdes ne peut être en pratique contrebalancé que par l'habitude de l'emploi de ces drogues et une longue expérience qui survient parfois à la suite d'échecs retentissants. Les recherches sur l'adrénaline ont donné un aperçu de la complexité qui entoure le mécanisme intime de la destinée des métabolites ainsi que l'enchaînement des réactions catalytiques et des dégradations nutritionnelles. CANNON a ouvert un débat en nous proposant la sympathine. D'autres conceptions très modernes font intervenir un « moteur métabolique noyé ».

Il est difficile de trancher devant ces jugements actuels. De toutes façons, les théories exposées ne feront qu'améliorer la recherche de produits susceptibles de guérir sans crainte, voire de prévenir toute affection de motricité digestive: l'aminopromazine et surtout l'acétylméthionate de magnésium sont des exemples qu'il faut poursuivre.

Il semble qu'il vaut mieux orienter les recherches vers la réorganisation d'un métabolisme perturbé ou d'actions catalytiques stoppées par quelque déchet à éliminer. Une étude est en train de se faire sur les propriétés des acides gras à courte chaîne dans la régularisation de l'automatisme intestinal. peut-être aboutira-t-elle à guérir des coliques par un métabolite qui remettra en marche physiologiquement un rouage défectueux.

Il faut, de plus. considérer les particularités métaboliques dans les différentes espèces animales; rappelons que l'apport d'énergie chez les ruminants se fait sous forme plus dégradée que chez les autres animaux.

Le fonctionnement du tube digestif est le premier facteur du cheminement et de l'absorption des nutriments dans l'organisme, donc le régulateur; il ordonne l'élimination des déchets et leur évacuation. Le tractus digestif doit donc être en parfait état, c'est sur sa motricité qu'il faudra veiller.

Vu : *Le Professeur de l'École Vétérinaire,*
Rapporteur,
H. LE BARS.

Vu : *Le Directeur de l'École Vétérinaire,*
P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
Y. LAPORTE.

Vu : *Le Doyen,*
Pour le Doyen, l'Assesseur :
BLANC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 30 Mai 1963.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Alexander. — Effects of some agents on the horse ileum. *Brit. J. Pharmac.*, 1952, 7, 25.
— *id. Quart J. Exp. Physiol.*, 1949, 35, 11.
— *id. Quart J. Exp. Physiol.*, 1951, 36, 140.

[2] Alvarez (W. C.). — An introduction to gastroenterology, 4e édit., 1 vol., Hoeber, New-York, 1948.

[3] Aluze (J.). — Traitement des indigestions des réservoirs gastriques des ruminants par les antihistaminiques de synthèse. *Th. Doct. Vét.*, Alfort, 1960.

[4] Augereau (P.). — Sur les réactions aux médiateurs chimiques des couches musculaires longitudinales et circulaires du duodénum de cheval. *C. R. Acad. Sciences*, 240, 1575-1577.
— *id. J. Physiol.*, 119, 1953, 376.

[5] Bacq (Z. M.) et Heirman (P.). — Recherches sur l'adrénoxine. *Arch. Inter. Physiol.*, 1940, 50. 128.

[6] Barcus (B.). — Recherches sur la motricité normale du cæcum des équidés. *Th. Doct. Vét.*, Toulouse, 1962.

[7] Bayliss (W. M.), Starling (F. H.). — The movements and innervations of the small intestine. *J. Physiol.*, 1899, 24, 99-143.

[8] Best (Ch.) et Mac Henry (E. W.). — Histamine. *Physiol. Reviews*, 1931, 11 et 317.

[9] Bourle (M.). — Rôle de l'histamine dans l'étiologie des indigestions chez les ruminants. *Th. Doct. Vét.*, Alfort, 1959.

[10] Brion (A.). — Coliques. *Encycl. Vét.*, 1944, 1, 125.

[11] Brunaud (M.). — Essais de fabrication au laboratoire de canules en matières plastiques pour fistules permanentes des réservoirs digestifs. *Bull. Acad. Vét. Fr.*, 1956, 24, 373.

[12] Brunaud (M.) et Dussardier (M.). — Recherches sur la motricité du tube digestif des équidés.

— I. Motricité normale du duodénum et du cæcum. *Rev. Méd. Vét.*, 1952, 25, 342.

— II. Action de l'arécoline. *Rev. Méd. Vét.*, 1953, 26, 384.

— Action de l'adrénaline et de quelques sympathomimétiques sur la motricité digestive des équidés. *Bull. Acad. Vét. Fr.*, 1955, 28, 175.

[13] Brunaud (M.) et Labouche (C.). — L'adrénaline, agent contracturant des fibres longitudinales du duodénum de cheval. *C. R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 167.

[14] Charolais (R.). — Le 3.828 R.P. Quelques indications en médecine vétérinaire. *Th. Doct. Vét.*, Toulouse, 1958.

[15] Charton (A.). — Coliques du cheval. *Rec. Méd. Vét.*, 1946, 4, 145.

[16] Dianelopoulu (D.), Craniol (A.). — L'épreuve intraveineuse de l'ésérine dans l'examen du système végétatif. Amphotropisme de cette substance. *Pr. Méd.*, 1922, 2, 665.

[17] Dussardier (M.), Navarro (J.). — Etude *in vitro* des actions motrices exercées par l'adrénaline et l'acétylcholine sur les estomacs des bovidés. *J. Physiol.*, 1953, 45, 569-595.

[18] Dukes (H. H.), Sampson (J.). — Intestinal motility in the horse; a motion picture. *Americ. J. Physiol.*, 1936, 116, 39.

[19] Fabre (G.). — Actions de quelques ions minéraux sur la motricité gastrique des ruminants. *Th. Doct. Vét.*, Toulouse, 1956.

[20] Gratzl (E.). — Das kolikproblem. *Tierärztl. Ründschau*, 1939, p. 207.
— *Wiener. Tierärztl. Monatsschrift*, 1934, p. 481.
— *in Rec. Méd. Vét.*, 1936, 112, 553.

[21] Halpern (B. N.). — Recherches sur une nouvelle série chimique de corps à activité antihistaminique. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 22-6-46.

[22] Harvey. — Acétylcholine : a peristaltic hormone. *Vét. Rec.*, 1934, p. 1219.

[23] Howell (C. E.), Cupps (P. T.). — Motility patterns of the cæcum of the horse. *J. Animal Sc.*, 1950, 9, 261.

[24] Jacquot (R.), Le Bars (H.), Simonnet (H.). — Données générales sur la nutrition et l'alimentation, 1er vol., Baillière et Fils, Paris, 1958.

[25] Journel (M.). — Recherches sur la motricité spontanée et provoquée des réservoirs gastriques des ruminants. *Th. Doct. Vét.*, Toulouse, 1952.

[26] Laborit (H.). — Physiologie humaine. Masson. Paris, 1961.

[27] Laborit (H.), Brue (F.). — Structure métabolique et fonction contractile. *Pr. Méd.*, 1962, 19, 917. — Sur le mécanisme de l'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'intestin isolé de lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 235.

[28] Labouche (C.). — Etude physiologique et pharmacodynamique de la motricité *in vitro* du duodénum de cheval. *Th. Doct. Vét.*, Alfort, 1948.

[29] Le Bars (H.), Lebrument (J.), Simonnet (H.). — Recherches sur la motricité du rumen chez les petits ruminants. Oscillations de l'amplitude des contractions dans les conditions normales. *Bull. Acad. Vét.*, 1954, 27, 69.

[30] Le Bars (H.), Nitescu (R.), Simonnet (H.). — Recherches sur la motricité du rumen chez les petits ruminants. Action de l'adrénaline. *Bull. Acad. Vét.*, 1953, 26, 445.

[31] Lebrument (J.). — Etude de la motricité des réservoirs gastriques chez les ruminants. *Th. Doct. Vét.*, Paris, 1954.

[32] Lebrun (M.). — L'aminopromazine. Son emploi en médecine vétérinaire. *Th. Doct. Vét.*, Alfort, 1959.

[33] Lereboulet (J.), Benoit (Ph.). — Les tranquillisants. *Revue du Prat.*, 1956, 33, 3651.

[34] Lescure (F.). — Les tranquillisants en médecine vétérinaire. *Rev. Méd. Vét.*, 1957, 20, 430 et 729.

[35] Missioux (L.). — L'acétyl méthionate de magnésium. *Th. Doct. Vét.*, Alfort, 1959.

[36] Moutaux (M.). — Considérations sur les coliques. *Rec. Méd. Vét.*, 1955, 131, 1149.

[37] Petiau (G.). — Recherches sur la pharmacodynamie du tube digestif des équidés. *Th. Doct. Vét.*, Toulouse, 1956.

[38] Pilorge (J.). — Contribution à l'étude de la hernie étranglée du cheval entier. *Th. Doct. Vét.*, Alfort, 1961.

[39] Puget (E.). — Sur les affections du syndrome colique chez les équidés. *Rev. Méd. Vét.*, 1950, 13, 142.

— Dérivés de la phénothiazine et pré-anesthésie vétérinaire. *Cahiers Méd. Vét.*, 1960, 29, 173.

[40] Ravaud (M.). — Recherches sur la physiologie et la pharmacodynamie des mouvements intestinaux chez les ruminants. *Th. Doct. Vét.*, Toulouse, 1955.

[41] Reau (G.). — Contribution à l'étude du traitement des coliques chez le cheval. *Th. Doct. Vét.*, Toulouse, 1947.

[42] Rerat (A.). — Action de l'adrénaline sur la motricité *in vitro* du duodénum de cheval. *Th. Doct. Vét.*, Alfort, 1951.

[43] Richard (A.). — Drogues et poisons. *Rev. Path. Comp.*, 1955, 1, 546.

[44] Richard (J.). — Considérations générales sur plusieurs thérapeutiques du syndrome colique des équidés. *Th. Doct. Vét.*, Alfort, 1945.

[45] Roger (J.). — Les coliques du cheval : diagnostic et traitement. François, Paris, 1921.

[46] Simonnet (H.), Le Bars (H.). — Action de l'adrénaline sur la motricité du duodénum de cheval *in vivo*. *Bull. Acad. Vét. Fr.*, 1952, 25, 75.

[47] Simonnet (H.), Le Bars (H.), Stasiw (W.). — Action comparée des sympathomimétiques sur la motricité du duodénum isolé. *Rev. Path. Comp.*, 1951, 51, 341.

— Etude comparative *in vitro* de la motricité du duodénum de cheval et de lapin. *J. Physiol.*, 1950, 42, 630.

[48] Teurlay (J.). — Recherches sur la motricité normale du tube digestif des équidés. *Th. Doct. Vét.*, Toulouse, 1951.

[49] Tirtaine (E.). — De l'emploi de l'atropine dans le traitement des coliques du cheval. *Th. Doct. Vét.*, Paris, 1929.

[50] Van Den Eeckhout (A.). — Contribution expérimentale à l'étude des effets de la morphine et de l'opium chez le cheval. *Ann. Méd. Vét.*, 1913, 62, 462.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS. 11

INTRODUCTION. 13

PREMIÈRE PARTIE. — Rappel de techniques physiologiques et motricité normale. 15

A. Méthodes d'études. 15

1° Choix d'une méthode. 15

2° L'expérimentation. 18

B. Résultats. 20

1° L'intestin grêle. 22

2° Le cæcum. 26

C. Motricité *in vitro*. 28

1° Méthodes d'études. 28

2° Résultats. 29

3° Interprétation. 33

DEUXIÈME PARTIE. — Pharmacologie de la fibre lisse. 35

I. *In vivo*. 36

A. Activateurs. 37

1° Acétylcholine. 37

2° Ésérine. 39

3° Vératrine. 44

4° Arécoline. 45

B. Inhibiteurs. 47

1° Atropine. 47

2° Les calmants. 51

a) Papavérine. 52

b) Chlorpromazine et prométhazine. . 53

c) Aminopromazine. 55

3° Acétyl-méthionate de magnésium. 57

C. Adrénaline. 62

II. *In vitro*. 67

1° Atropine. 68

2° Acétylcholine. 69

3° Autres parasympathomimétiques. 71

4° Adrénaline : son problème. 72

CONCLUSION. 81

BIBLIOGRAPHIE. 85